



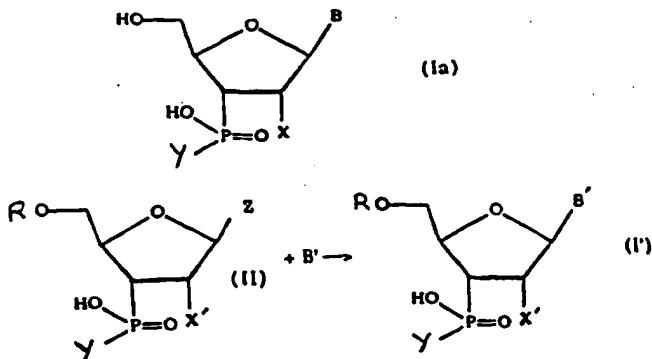
DF

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :  C07H 19/10, 19/20, 21/00		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 95/11252</b>  (43) Date de publication internationale: 27 avril 1995 (27.04.95)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/01221  (22) Date de dépôt international: 20 octobre 1994 (20.10.94)		(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(30) Données relatives à la priorité: 93/12557 21 octobre 1993 (21.10.93) FR			
(71) Déposant ( <i>pour tous les Etats désignés sauf US</i> ): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants ( <i>US seulement</i> ): DEWYNTER, Georges, Francis [FR/FR]; 45, impasse de la Voie-Romaine, F-34090 Montpellier (FR). IMBACH, Jean-Louis [FR/FR]; Impasse des Luques, Rue de Las-Sorbes, F-34000 Montpellier (FR). MONTERO, Jean-Louis [FR/FR]; L'Aixane, F-34270 Valflaunes (FR). SERRA, Corine [FR/FR]; Domaine des Garrigues, F-66740 Saint Genis-des-Fontaines (FR).			
(74) Mandataire: WARCOIN, Jacques; Cabinet Reginbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).			

(54) Title: 3'-PHOSPHONONUCLEOSIDE COMPOUNDS AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) Titre: COMPOSES 3'-PHOSPHONONUCLEOSIDES ET PROCEDE DE PREPARATION



## (57) Abstract

A method for preparing a compound of formula (Ia), wherein B is a purine or pyrimidine base, X is H or OH, and Y is H, OH or CH<sub>3</sub>, by (1) condensation reacting a pentose compound (II) with a protected purine or pyrimidine base B' to give a protected compound (I') in accordance with formulae (II) and (I'), wherein X' is H or OR'', where R'' is an OH function protective grouping, B' is the base B with optionally protected exocyclic functions NH<sub>2</sub>, Z is a leaving group such as a halogen or an OR group, and R and R' are OH function protective groupings; and (2) deprotecting the compound (I').

(57) Abrégé

La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule (Ia) dans laquelle: B représente une base purique ou pyrimidique; X est H ou OH; Y est H, OH ou CH<sub>3</sub>; caractérisé en ce que (1) on effectue une réaction de condensation d'un composé pentose (II) avec une base purique ou pyrimidique protégée B' pour obtenir un composé protégé (I') tel que les formules (II) et (I') dans lesquelles X' représente H ou OR", R" étant un groupement protecteur de la fonction OH; B' représente la base B dont les fonctions exocycliques NH<sub>2</sub> sont, le cas échéant, protégées; Z est un groupe partant tel qu'un halogène ou un groupe OR; R et R' sont des groupements protecteurs de la fonction OH, et (2) on déprotège le composé (I').

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettone	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

COMPOSES 3'-PHOSPHONONUCLEOSIDES ET  
PROCEDE DE PREPARATION

La présente invention concerne un procédé de préparation de composé 3'-phosphononucléosides.

5 La présente invention concerne également de nouveaux composés 3'-phosphononucléosides.

10 Les 3'-phosphononucléosides selon l'invention représentent une nouvelle classe d'analogues nucléotidiques pouvant être utilisés comme agents anti-viraux. Ces composés peuvent aussi être utilisés pour la préparation de synthons nucléotidiques constitutifs pour parvenir à des oligonucléotides dont l'enchaînement internucléotidique est modifié.

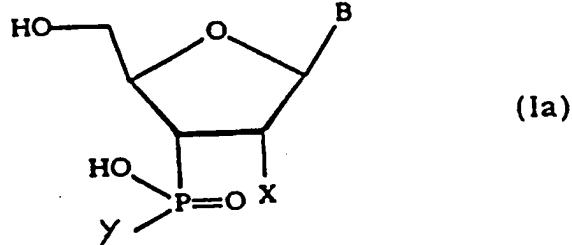
15 Enfin, la présente invention concerne donc des composés 3'-phosphononucléosides à titre de médicaments utiles notamment en tant qu'agents antiviraux.

20 La présente invention concerne donc aussi des synthons phosphononucléosides du type phosphoramidite utiles pour la synthèse desdits oligonucléotides dans un procédé de synthèse au phosphoramidite.

25 La présente invention concerne enfin de nouveaux analogues d'oligonucléotides constitués par l'enchaînement de composés 3'-phosphononucléosides selon l'invention.

30 La présente invention fournit en effet un procédé de fabrication permettant d'obtenir des composés 3'-phosphononucléosides via la condensation d'un sucre préalablement phosphonné, avec une base hétérocyclique de quelque nature que ce soit.

35 Plus précisément, la présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule



30

dans laquelle:

- B représente une base purique ou pyrimidique
- X représente H ou OH
- 35 - Y représente H, OH ou CH<sub>3</sub>.

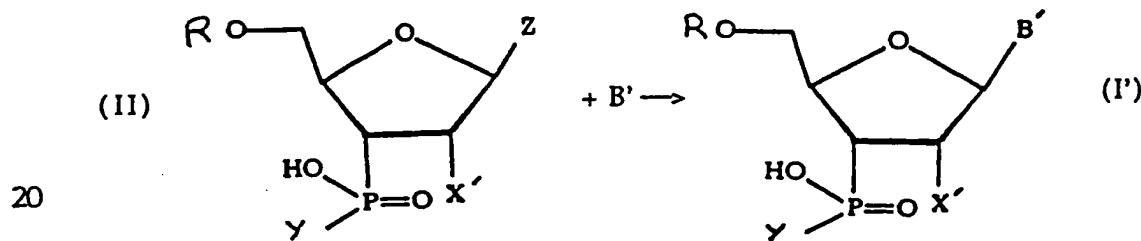
A ce jour, aucun composé de ce type n'a été décrit dans la littérature.

Dans les formules développées ci-dessus comme les suivantes, des bases nucléiques sont représentées en général selon la configuration anomérique bêta, mais la présente invention a également pour objet les composés de même formule avec la base en configuration anomérique alpha.

L'accès à ces 3'-phosphononucléosides s'est en effet avéré très difficile. En particulier, il est apparu impossible de réaliser une réaction de Michaelis-Arbuzov en présence de phosphite d'alkyle, que ce soit à partir d'un composé halogène en 3' ou 2,3'anhydro, vraisemblablement à cause du caractère secondaire de la fonction alcool en 3'.

Le procédé selon l'invention consiste en effet essentiellement dans les étapes suivantes:

1) on effectue une réaction de condensation d'un composé pentose (II) avec une base purique ou pyrimidique protégée (B') pour obtenir un composé protégé (I') selon le schéma



formules dans lesquelles

- X' représente H ou OR'', R'' étant un groupement protecteur de la fonction OH
  - B' représente la base B dont les fonctions exocycliques NH<sub>2</sub> sont, le cas échéant, protégées
  - Z représente un groupe partant tel qu'un halogène F, Cl, Br ou I, ou un groupe OR'
  - R et R' sont des groupements protecteurs de la fonction OH, et
- 2) on déprotège le composé (I').

Les réactions de condensation d'un sucre sur une base sont bien connus de l'homme de l'art. Les conditions réactives sont différentes suivant les bases d'acides nucléiques concernés. N'importe quelle base hétérocyclique peut être condensée avec le sucre (II) suivant les diverses méthodologies décrites en synthèses nucléotidiques. On cite en particulier la réaction de Vorbrüggen (références 7a à 7d) pour la thymine, ou la réaction de Saneyoshi telle que décrite dans la référence 8, pour l'adénine

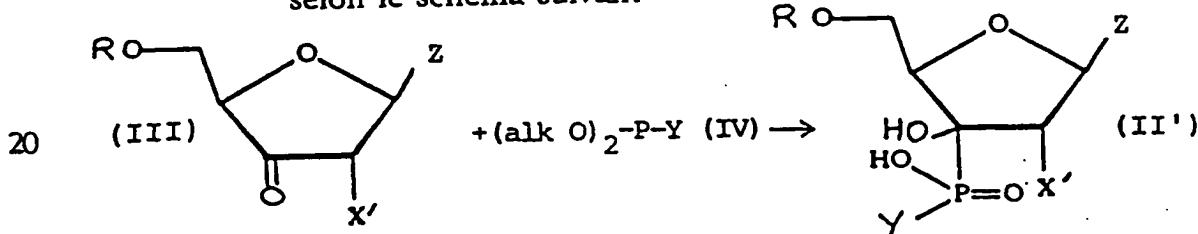
ou les réactions décrites dans les références 8 à 10, pour la cytosine, la réaction de Wright et Dudycz telle que décrite dans les références 11 et 12 pour la guanine.

La nature du pentose utilisé, pour la première étape, est susceptible de varier (il peut s'agir du ribose ou du xylose) et il peut aussi bien appartenir à la série D que L.

Selon la présente invention, le sucre phosphonylé en 3 (II) est obtenu par oxydation de l'hydroxyle en 3 du sucre, en fonction cétone suivie d'une réaction de Pudovic avec un dérivé phosphoré de degré d'oxydation III de type phosphite ou phosphonite notamment un phosphite d'alkyl.

Selon une autre caractéristique de la présente invention, le composé (II) est obtenu par les étapes suivantes:

1) on fait réagir un composé de formule (III) ci-après avec un phosphite de dialkyl de formule (IV) en milieu basique pour obtenir un composé 3 hydroxy phosphonate de formule (II') selon le schéma suivant



formules dans lesquelles Z, R, R', X', et Y ont les significations données ci-dessus et alk représente un groupe alkyle;

2) on effectue une désoxygénéation en position 3 du composé (II') pour obtenir le composé de formule (II).

Avantageusement, la réaction de déshydroxylation en position 3' du composé (II') comprend:

- 1) la préparation d'un adduit intermédiaire consistant en un dérivé correspondant à un composé (II') portant un ester oxalique en 3, et
- 2) la réduction dudit composé portant un groupe ester oxalique en 3 par de l'hydrure de tributylétain en présence d'azoisobutyronitrile.

35 La nature des groupements protecteurs des sucres (II) ou (III) à différentes positions 5(1), 3(1), 2(1) ou 1, peut être très diverse. On cite, en

particulier, les groupes alkyle, notamment  $\text{CH}_3$ , acyle tel que  $\text{CH}_3-\text{C=O}$ , ou  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C=O}$ , benzyle, benzoyle, trityle, silyle.

De préférence, pour préparer les composés de formule (I) dans lesquels X représente H, on réalise les étapes suivantes:

- 5        1) on prépare tout d'abord un composé de formule (I') avec X' représentant  $\text{OR}''$ , R" étant un groupement protecteur différent de R;
- 10      2) on effectue une déprotection sélective du composé (I') en position 2';
- 10      3) on effectue une désoxygénéation en position 2' du composé obtenu à l'étape 2), et
- 15      4) on déprotège la base et l'alcool en position 5' du composé obtenu à l'étape 3).

Les réactions de réduction d'alcools secondaires sont bien connues de l'homme de l'art. On cite en particulier la réaction de Barton par réduction radicalaire (référence 4).

La présence d'une protection acétyle et, plus généralement acyle, en position 2' (R") entraîne un couplage stéréospécifique avec la base hétérocyclique conduisant spécifiquement à l'anomère  $\beta$ . De plus, ce même groupement peut être sélectivement déprotégé si le groupement R en 5' est différent, notamment du type trityl ou benzyl, et l'alcool est éliminé pour conduire à la série 2'-désoxy.

Dans un mode de réalisation avantageux dans les composés (II) et (I'), X' = OR" et R" est un groupe acyle tel que acétyle.

25      Dans un mode de réalisation avantageux du procédé de préparation des composés de formule (II) selon l'invention, dans le composé de formule (III), X' représente OR" et R' et R" forment ensemble un unique radical divalent alkylidène protégeant les fonctions hydroxyles en positions 1 et 2, notamment un groupe isopropylidène.

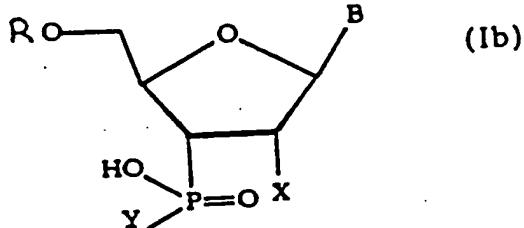
30      Le groupement isopropylidène permet de bloquer les positions 1 et 2, puis de protéger sélectivement la position 5 afin de fonctionnaliser la position 3 par le groupement phosphonate. L'acétolyse du groupement isopropylidène conduit au dérivé di-O-acétylé en positions 1 et 2. La présence de l'acétyle en 2 est favorable à la formation du nucléoside  $\beta$  au cours de la glycosylation car il induit la formation d'un acyloxonium intermédiaire et, selon les règles "trans" de Baker<sup>1</sup>, le nucléoside  $\beta$  est

obtenu majoritairement. La stéréochimie au niveau du carbone 3 importe peu, puisque le passage d'un carbone  $sp^3$  à un carbone  $sp^2$  induit une perte d'asymétrie.

On obtient les composés de formule II appropriés pour la réaction de condensation selon l'invention, en déprotégeant les positions 1 et 2 de l'alkylidène, en milieu acide conduisant au diol 1,2 qui est ensuite traité par de l'anhydride, notamment de l'anhydride acétique conduisant à des composés (II) ayant des groupes acyle, notamment acétyle en 1 et 2.

Dans un mode de réalisation approprié dans les composés (II), (II') et (III), X' représente OR'', et R' et R'' représentent un groupe acyle.

La présente invention a également pour objet des composés 3'-phosphono-nucléosides de formule générale (Ib):



15

dans laquelle:

- B est une base purique ou pyrimidique
- R représente H ou un groupe précurseur de la fonction hydroxyle in vivo tel que R<sup>1</sup>-C=O, R<sup>1</sup> étant un alkyl en C<sub>1</sub> à C<sub>20</sub>, de préférence C<sub>7</sub> à

20

- X = H, OH, N<sub>3</sub>, F ou NH<sub>2</sub>

- Y = H, OH ou CH<sub>3</sub>.

25 Lorsque R représente un groupe précurseur de la fonction hydroxyle, ce peut-être un groupe scindé enzymatiquement in vivo.

Ces composés sont particulièrement utiles comme agents antiviraux. Les dérivés 5'-acylés obtenus avec l'acide acétique, mais également avec des acides gras, tels que l'acide myristique et l'acide palmitique, augmentent la lipophilie des phosphonates afin de leur permettre de mieux traverser la membrane cellulaire.

30 Par analogie avec les nucléosides connus, on peut penser que les phosphonates-5'-acyles, après pénétration dans la cellule, sont hydrolysés sous l'action de lipases cellulaires, puis métabolisés par les kinases sous forme de dérivés triphosphates, ceux-ci étant à l'origine de l'inhibition observée.

Les composés de formule (I) ci-dessus avec R, qui représente un groupe mono-, di- ou triphosphate permettent de favoriser la métabolisation en triphosphate actif.

Un composé de formule (I) selon l'invention dans lequel R 5 représente R' C = O ou un groupe mono-, di- ou triphosphate peut être obtenu à partir d'un composé de formule (I) dans lequel R représente H et X, Y et B ont la même signification, selon une réaction de Mitsunobu.

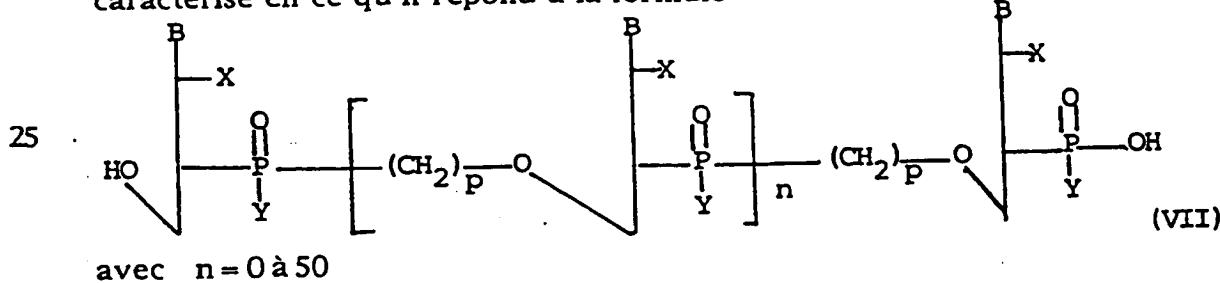
Un composé de formule (I) dans lequel X = N<sub>3</sub>, F ou NH<sub>2</sub> peut être obtenu à partir d'un composé de formule (I) dans lequel X = OH et X, Y, B 10 ont la même signification, par une réaction de substitution.

Pour obtenir les composés (I) dans lesquels X = F, on effectue une substitution par le DAST (trifluorure de diéthyl amino sulfure) sur l'alcool, selon les références 13 à 18.

Pour obtenir les composés (I) dans lesquels X = N<sub>3</sub>, l'alcool est traité 15 par de l'anhydride triflique et le groupement triflate est ensuite déplacé par substitution nucléophile par l'azidure de sodium (voir référence 19).

Le composé (I) aminé (X = NH<sub>2</sub>) est obtenu à partir du composé azido (X = N<sub>3</sub>) par traitement avec de la triphénylphosphine dans la pyridine selon la réaction décrite dans la référence 20.

La présente invention a également pour objet un analogue 20 d'oligonucléotide constitué par l'enchaînement de 3'phosphonucléosides caractérisé en ce qu'il répond à la formule

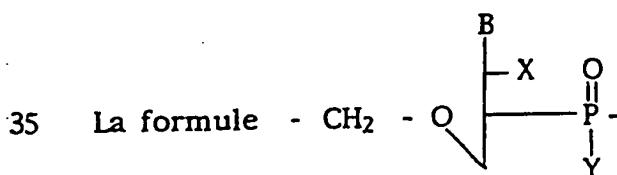


p = 0 ou 1

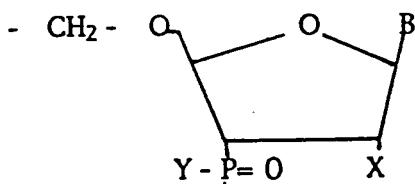
B représente une base purique ou pyrimidique

X représente H ou OH

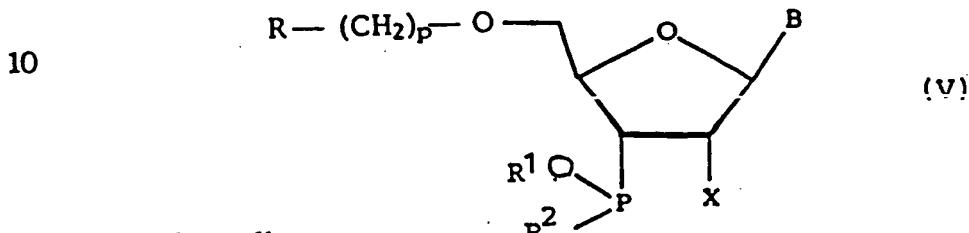
y représente H, OH ou CH<sub>3</sub>



est une représentation schématique de la formule développée suivante:



Enfin, la présente invention a pour objet un synthon nucléotidique utile dans la synthèse d'analyse d'oligonucléotides selon la méthode dite avec phosphoramidite, caractérisé en ce qu'il répond à la formule



dans laquelle:

- 15
- $p = 0$  ou  $1$
  - $R$  est un groupe protecteur conventionnel de la fonction  $5'-OH$  tel qu'un groupe trityl lorsque  $p = 0$  ou un groupe partant tel qu'un halogène lorsque  $p = 1$
  - $B$  est une base purique ou pyrimidique dont la fonction amine exocyclique est, le cas échéant, protégée
  - 20
  - $R_1$  représente un groupe protecteur tel que  $-(CH_2)_2-C-N$
  - $R_2$  est un groupe aminodisubstitué  $-N(alk)_2$  avec notamment  $alk = -CH_2(CH_3)_2$
  - $X$  est  $H$  ou  $OR_3$  avec  $R_3$  qui représente un groupe protecteur de fonction hydroxyle tel que alkyle, benzyle, acétyle ou benzoyle.
- 25

Dans les composés utilisés dans les procédés selon l'invention et dans les composés selon l'invention,  $B$  est une base hétérocyclique choisie notamment parmi l'adénine, la guanine, la thymine, la cytosine, l'hypoxanthine.

30 D'autres avantages et caractéristiques de la présente invention apparaîtront à la lumière de la description détaillée et des exemples qui vont suivre.

35 Dans ce qui suit, sont décrites des voies de synthèse permettant de parvenir au sucre  $\underline{2}$  à partir du D-xylose. Seront ensuite présentés deux exemples de condensation de  $\underline{2}$  avec, respectivement, une base purique (l'adénine) et une base pyrimidique (la thymine) permettant ainsi de

parvenir à des structures de type 1a. Enfin, seront décrites les méthodes conduisant aux désoxynucléosides de type 1b à partir des composés précédents.

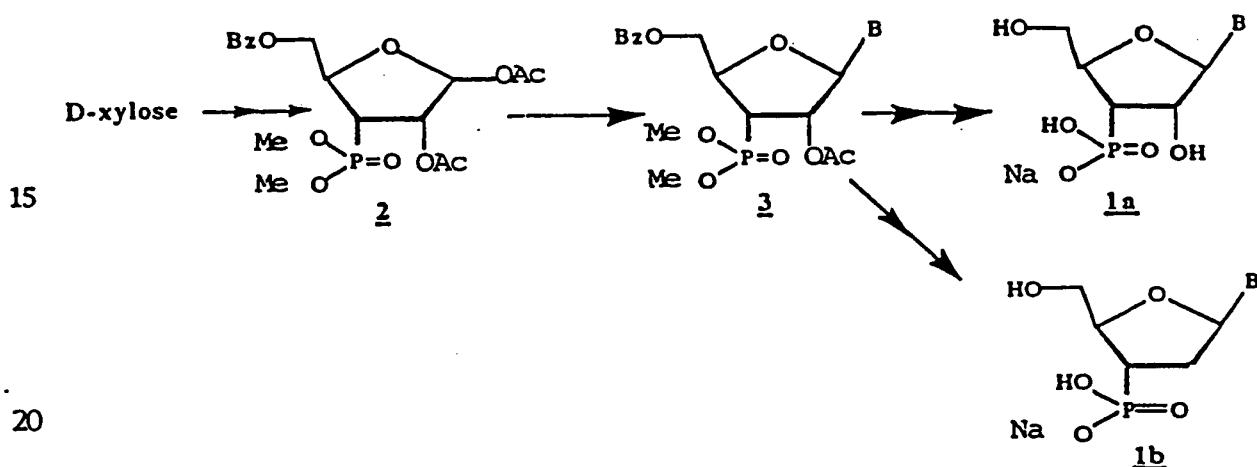
Les caractéristiques physicochimiques de l'ensemble des composés  
5      seront présentées.

I) EXEMPLES DE SYNTHESES DE LA 3'-DESOXY-3'-PHOSPHONO-THYMIDINE ET 3'-DESOXY-3'-PHOSPHONO-ADENOSINE EN SERIE RIBONUCLEOSIDIQUE

5 On peut utiliser le 1,2-isopropylidène-D-xylofuranose comme sucre de départ.

Les voies de synthèse sont indiquées dans les schémas 1 et 2.

10 Schéma 1: Stratégie générale de synthèse des 3'-  
phosphononucléosides 1a et 1b.

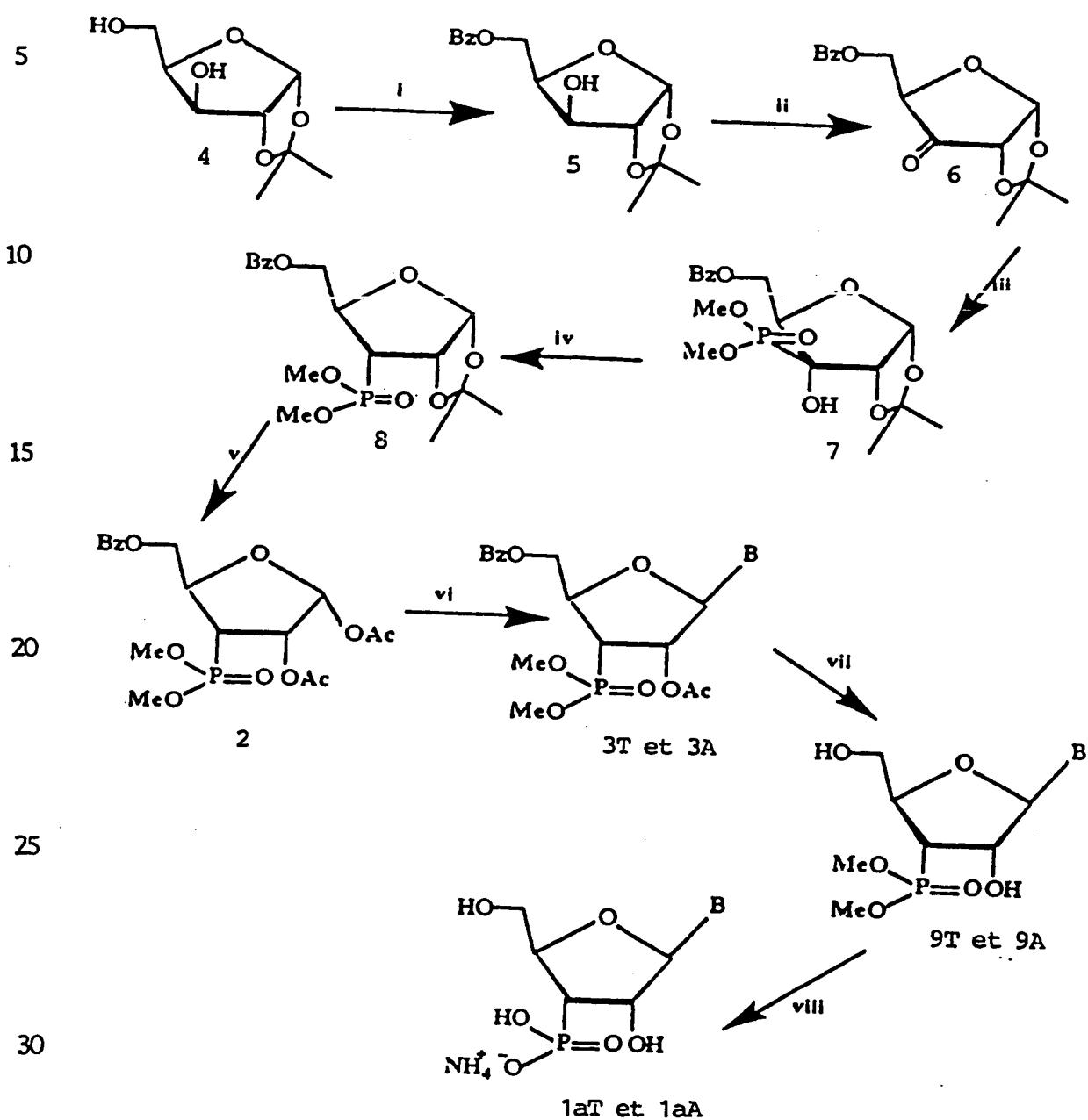


Dans le Schéma 2 ci-après:

pour B = T composés T, pour B = A composés A

- 25 i: BzCl / pyridine / 0°C  
ii: DMSO / EDC / benzène / C12CHCOOH / t. amb.  
iii: (MeO)2POH / NEt3 / t. amb.  
iv: 1) OxalylCl / DMAP / acetonitrile / t. amb.  
2) Bu3SnH / AIBN / toluène / reflux
- 30 v: 1) AcOH / H2SO4 / 50°C  
2) Ac2O / pyridine  
vi: a) thymine / HMDS / TMSCl / SnCl4 / acetonitrile / reflux  
b) adénine / SnCl4 / acetonitrile / t. amb.  
vii: MeONa / méthanol / t. amb.  
35 viii: 1) BrSiMe3 / pyridine / acetonitrile / t. amb.  
2) H2O / pyridine / t. amb. (NH4OH)  
(t. amb. = température ambiante)

Schéma 2:



## I) 1. SYNTHESE DU SUCRE

L'alcool en position 5 du composé de départ 4a a été protégé sélectivement par action du chlorure de benzole (un équivalent) dans la 5 pyridine à 0°C (étape i). Le produit 5 a été obtenu sous forme de poudre avec un rendement de 90 % après purification par chromatographie sur gel de silice.

La cétone 6 a été synthétisée par une méthode d'oxydation utilisant 10 la réaction de Moffatt<sup>2</sup>. Le composé 5 dissous dans un mélange de DMSO et de benzène est traité par du chlorhydrate de N-(3-diméthylaminopropyl)-N'-éthylcarbodiimide (EDC) en présence d'acide dichloroacétique ; la réaction conduit au produit attendu 6 sous forme de poudre.

La réaction de Pudovic<sup>3</sup> est catalysée par des bases qui sont le plus souvent la triéthylamine et le méthylate de sodium. On a utilisé la 15 triéthylamine qui est une base moins forte. Le composé 6 a été dissous dans un excès de diméthylphosphite puis traité par un équivalent de triéthylamine à température ambiante pour conduire à l'hydroxyphosphonate 7 sous forme cristalline avec un rendement de 95 % après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

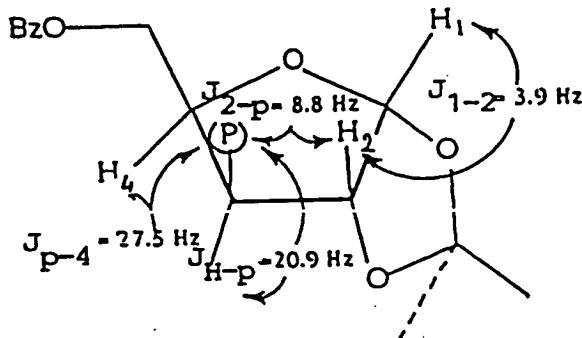
20 La désoxygénéation sur les sucres et les nucléosides est généralement effectuée par la méthode de Barton<sup>4</sup>. Mais l'application de cette méthode aux alcools tertiaires conduit à des éliminations et à la formation d'oléfines<sup>5</sup>. Dolan et Mac Millan<sup>5-6</sup> ont décrit une nouvelle méthode pour la 25 réduction des alcools tertiaires. Il s'agit d'une réduction de l'ester méthyloxalique correspondant à l'alcool par l'hydrure de tributylétain ( $Bu_3SnH$ ) catalysée par de l' $\alpha$ -azoisobutyronitrile (AIBN).

Le composé 7 est traité par du chlorure d'acide oxalique en présence de 30 4-diméthylaminopyridine (DMAP) dans l'acétonitrile à température ambiante<sup>5</sup>. L'ester oxalique obtenu a été traité directement par  $Bu_3SnH$  et l'AIBN dans le toluène à 100°C pour conduire au dérivé désoxygéné 8 correspondant, sous forme d'huile, avec un rendement de 93 % après chromatographie sur colonne de gel de silice.

Ces deux étapes sont particulièrement intéressantes sur le plan 35 stéréochimique, car elles se font toutes les deux avec un contrôle stéréospécifique. Le groupement phosphonate sur le composé 7 est situé au

dessus du plan moyen du sucre ; ceci a été montré par la mesure des constantes de couplage sur le spectre RMN du proton entre les hydrogènes du sucre et le phosphore. Ainsi, on observe une constante trans entre H4 et P, et des constantes cis entre H1 et P, H1 et H2 (schéma 3). Ces résultats  
5 ont été confirmés par la littérature (3b).

10



15

(P) Groupement diméthylphosphonate

7

schéma 3

20

Un modèle moléculaire du composé 7 a mis en évidence l'encombrement stérique dû au groupement isopropylidène au dessous du plan moyen du sucre ; celui-ci empêche tout rapprochement du réactif de ce côté et l'attaque se fait donc par la face supérieure.

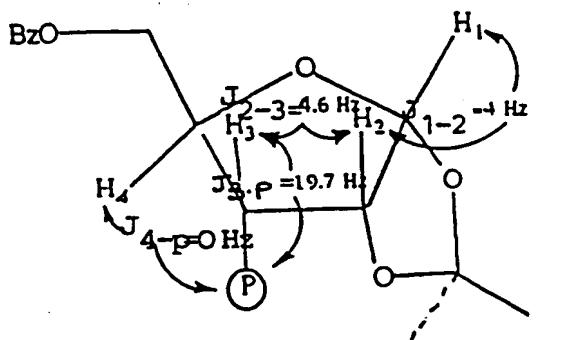
25

La réduction de l'alcool conduit à une inversion complète de configuration. Les constantes de couplage observées sur le spectre RMN du proton du composé 8 indique que le phosphonate est situé au dessous du plan moyen du sucre (schéma 4).

5

10

15



(P) = groupement diméthylphosphonate 8

schéma 4

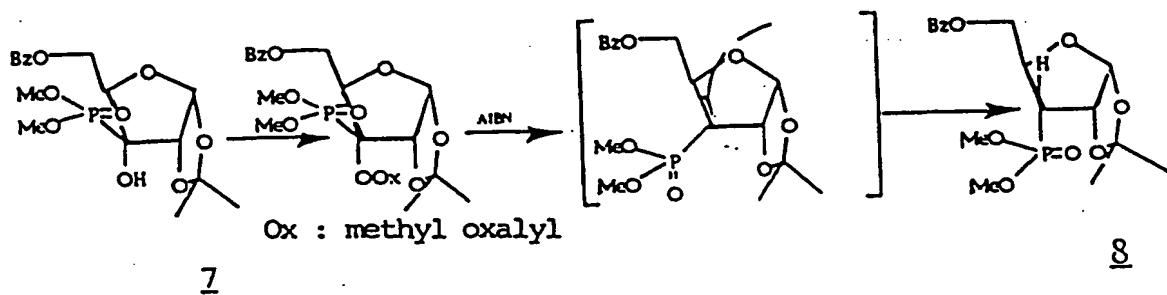
20 Ce type de réduction fait intervenir un radical plan au niveau du carbone 3 ; l'attaque de l'hydrure de tributylétain encombré se fait par la face supérieure pour les mêmes raisons que précédemment (schéma 5).

25

30

35

schéma 5:



La déprotection de l'isopropylidène du composé 8 a été réalisée par un mélange d'acide acétique à 85 % dans l'eau et d'acide sulfurique concentré à 50°C et, conduit au diol 1-2 intermédiaire qui n'a pas été isolé. Ce dernier, traité par de l'anhydride acétique en présence de pyridine à la température de 50°C, a conduit au dérivé 1-2-diacétyle avec un rendement de 76 %, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice. L'anomère  $\alpha$  est obtenu de façon stéréosélective.

## I) 2. SYNTHESE DES NUCLEOSIDES

10

### I) 2.1. Condensation de la thymine

La condensation de la thymine ne nécessite aucune protection préalable. Le sucre 2 et la thymine ont été traités par de l'HMDS, du TMSCl en présence de  $\text{SnCl}_4$  à reflux dans l'acetonitrile selon la méthode de Vorbrüggen<sup>7</sup>. La réaction n'a pas été totale et on a observé une dégradation du produit formé en augmentant les temps de réaction. Le nucléoside a été obtenu après traitement du brut réactionnel, suivi d'une chromatographie sur colonne de gel de silice. La régioisométrie sur l'azote N1 a été vérifiée par spectroscopie UV en milieux acide, basique et neutre. Le rendement maximum en nucléoside souhaité 3T est de 30 % (schéma 6).

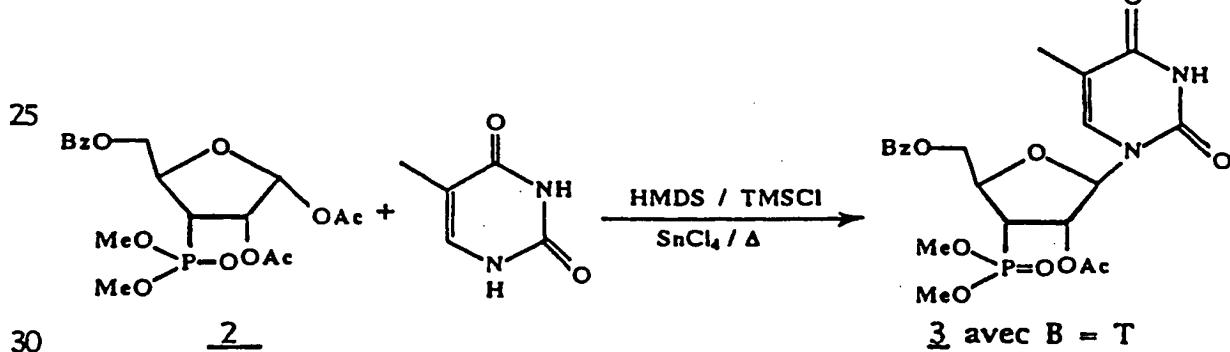
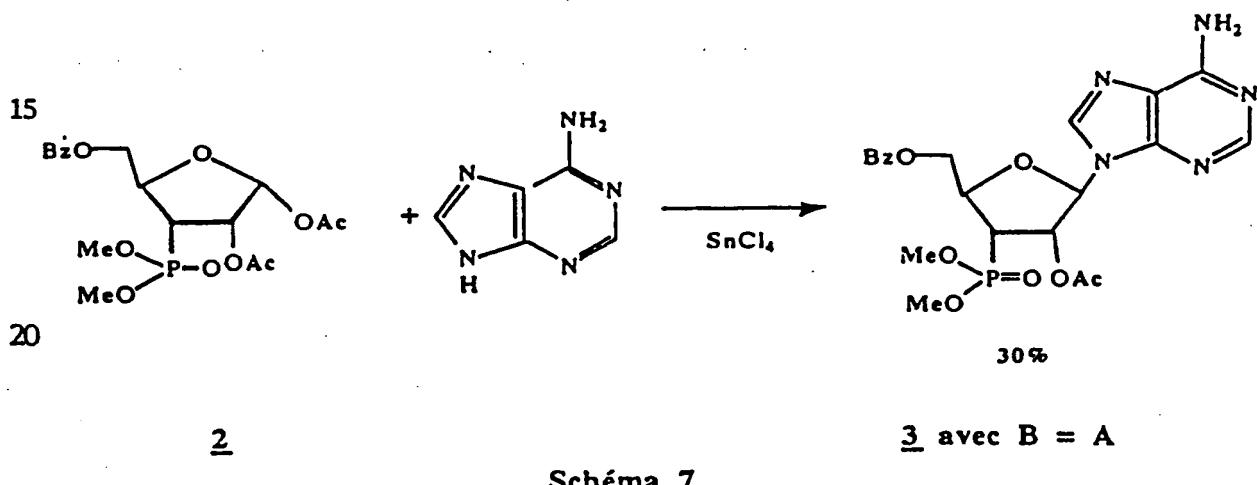


Schéma 6

## I) 2.2. Condensation de l'adénine

Le sucre 2 et l'adénine ont été condensés, à température ambiante, en présence de tétrachlorure d'étain dans l'acétonitrile selon la méthode de Saneyoshi<sup>8</sup>, pour conduire au nucléoside 3A, après traitement et purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, avec un rendement maximum de 30 % (schéma 7). On a noté également une dégradation partielle du produit formé en augmentant les temps de réaction.

La régioisométrie a également été vérifiée par spectroscopie UV dans les trois milieux.



## I) 2.3. Déprotection des nucléosides

a) déprotection des alcools

Le traitement des composés 3T et 3A par une solution de méthylate de sodium dans le méthanol à température ambiante a conduit aux produits déprotégés 9T et 9A avec des rendements respectifs de 75 et 85 % après

traitement et purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

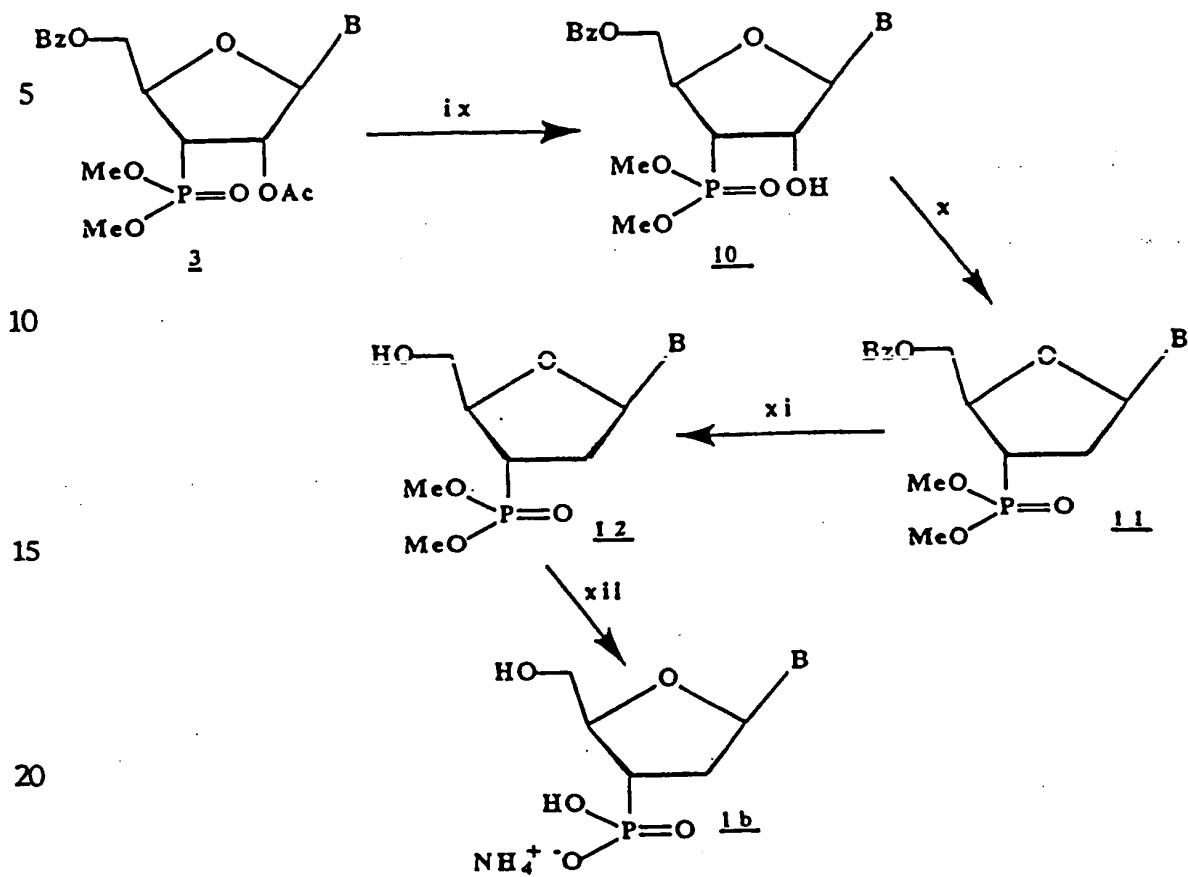
b) déprotection du phosphonate

5

Les composés précédents 9T et 9A ont été traités par le bromotriméthylsilane dans l'acetonitrile en présence d'une quantité catalytique de pyridine à température ambiante. Les esters silylés intermédiaires hydrolysés en milieu pyridinique ont conduit aux monosels de pyridinium correspondants. Leur purification sur plaque préparative en présence d'ammoniaque a permis l'obtention de sels d'ammonium 1aT et 1aA par déplacement du contre-ion pyridinium.

10  
15 II) EXEMPLE 2 : SYNTHÈSE DE LA 3'-PHOSPHONO-THYMIDINE ET  
3'-DESOXY-3'-PHOSPHONO-ADENOSINE EN SÉRIE 2-DESOXY-  
RIBONUCLEOSIDIQUE

20 La synthèse précédente permet l'obtention des nucléosides d'anomérie  $\beta$  de configuration souhaitée. Ces produits constituent de bons composés de départ pour passer à la série 2'-désoxy (schéma 8).



ix: NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O / AcOH / pyridine / tamb

25 x: 1) PhOC(S)Cl / DMAP / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / tamb

2) Bu<sub>3</sub>SnH / AIBN / toluene / reflux

xii: NEt<sub>3</sub> / H<sub>2</sub>O / MeOH / lamp

xii:  $\text{NEt}_3$  /  $\text{H}_2\text{O}$  /  $\text{MeOH}$  / tann

2)  $\text{H}_2\text{O}$  / pyridine / tannic ( $\text{NH}_4\text{OH}$ )

Schéma 8

## II) 1. DEPROTECTION SELECTIVE DE L'ALCOOL EN POSITION 2'

Les composés 3T et 3A ont été désacétylés sélectivement par action d'hydrazine monohydratée dans un mélange d'acide acétique et de pyridine à température ambiante. Après traitement et purification par chromatographie sur colonne de gel de silice les composés 10T et 10A ont été isolés avec des rendements respectifs de 70 et 67 %.

## II) 2. DESOXYGENATION

De nombreuses méthodes de désoxygénéation d'alcools secondaires ont été développées dans la littérature. Nous avons opté pour la réduction radicalaire de Barton<sup>4</sup> largement développée dans la chimie des nucléosides. Elle consiste à substituer l'hydrogène de la fonction alcool par un groupement C(S)X (X = imidazole, phenoxy...) puis à réduire la fonction ROC(S)X par rupture homolytique au moyen de Bu<sub>3</sub>SnH et d'AIBN. Les composés 10T et 10A ont été traités par du chlorure de phenoxythiocarbonyle en présence de 4-(DMAP) dans le dichlorométhane à température ambiante pour conduire aux intermédiaires thiocarbonylés correspondants. Ces derniers, traités par de l'hydrure de tributyl étain en présence d'AIBN dans le toluène à reflux, conduisent aux composés 2'-désoxy recherchés. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice les composés 11T et 11A ont été obtenus avec des rendements de 83 et 52 %.

## II) 3. DEPROTECTION DE L'ALCOOL PRIMAIRE

Les composés 11T et 12A ont été débenzoylés par de la triéthylamine dans un mélange d'eau et de méthanol. Après purification sur plaque préparative les composés 12T et 12A ont été obtenus avec un rendement de 55 %.

## II) 4. DEPROTECTION DU PHOSPHONATE

Les composés 12T et 12A traités par le bromotriméthylsilane comme précédemment ont permis l'obtention des produits 1bT et 1bA sous forme de sel d'ammonium.

**III) PARTIE EXPERIMENTALE****EXEMPLE 1 :****5 1,2-isopropylidène-5-O-benzoyl- $\alpha$ -D-xylofuranose 5**

A une solution 1, 2-isopropylidène- $\alpha$ -D-xylofuranose (10g, 52,6 mmoles) dans 230 ml de pyridine, est ajouté goutte à goutte à 0°C du chlorure de benzoyle (6,1 ml, 1 éq) dissous dans 30 ml de pyridine. Le 10 mélange réactionnel est agité pendant 1 heure en laissant la température s'élever lentement. La solution est concentrée sous vide, les traces de pyridine sont coévaporées avec du toluène. Le brut réactionnel est dissous dans l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée successivement à l'eau, avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, à l'eau, 15 avec une solution d'acide citrique à 5%, et enfin à l'eau, avant d'être séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. L'huile résultante est chromatographiée sur colonne de gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 98/2). Après purification le produit est précipité par un mélange d'AcOEt et d'hexane pour conduire à une poudre blanche (14 g, 20 Rdt = 91 %).

F = 85°C (AcOEt/Hexane)

Rf = 0,74 (AcOEt)

25 Spectre de masse (matrice GT), FAB>0: 295 (M+H)<sup>+</sup>, 237 (M-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O+H)<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ: 1,4 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,6 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,4 (d, 1H, OH, J<sub>OH-H3</sub>=4Hz); 4,25 (m, 1H, H3) ; 4,4 (m, 2H, H5 et H4); 4,65 (d, 1H, H2, J<sub>1-2</sub>=3,63Hz); 4,8 (dd, 30 1H, H5', J<sub>H5-H5'</sub>=12,7Hz et J<sub>H5'-H4</sub>=9,19Hz); 6,1 (d, 1H, H1, J<sub>H1-H2</sub>=3,63Hz); 7,5 (m, 2H, arom métâ); 7,65 (m, 1H, arom para); 8,15 (m, 2H, arom ortho)

**EXEMPLE 2 :****35 1,2-isopropylidène-5-O-benzoyl- $\alpha$ -D-furannose-3-ulose 6**

Au composé 5 (14 g, 47,6 mmoles), dissous dans un mélange de 100 ml de DMSO et 100 ml de benzène sont ajoutés l'EDC (12,7 g, 1,4 éq) puis de l'acide dichloroacétique (2ml, 0,5 éq) à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant une heure puis lavé avec une solution saturée en NaCl et à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée. Le produit est obtenu sous forme de poudre blanche (12 g, Rdt = 87 %). Une quantité analytique du composé est recristallisée dans l'éther éthylique pour la caractérisation.

10 F = 85°C (EtO)

Spectre de masse (matrice GT), FAB >0:293 (M+H)<sup>+</sup>, 235(M-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O+H)<sup>+</sup>

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ: 1,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,45 (dd et d, 2H, H2 et H5 J<sub>H1-H2</sub>=4,37Hz, J<sub>H5-H5'</sub>=11,7 Hz); 4,7 (m, 2H H5' et H4); 6,15 (d, 1H, H1, J<sub>H1-H2</sub>=4,37Hz); 7,45 (m, 2H, arom méta); 7,6 (m, 1H, arom para); 8 (m, 2H, arom ortho).

Analyse élémentaire pour C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>

20 calculée : C: 61,64 H: 5,48  
trouvée : C: 61,70 H: 5,83

### EXAMPLE 3 :

25 1-2-isopropylidène-3-C-diméthylphosphono-5-O-benzoyl-α-D-ribofuranoose 7

Au composé U6 (10 g, 34,2 mmoles) sont ajoutés 100 ml de diméthylphosphite puis de la triéthylamine (4,8 ml, l'éq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 heures puis concentré au rotavapor. L'huile obtenue est dissoute dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, à l'eau, avec une solution d'acide citrique à 5%, puis à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur

colonne de gel de silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0 puis 99/1). Le composé 7 est obtenu sous forme de poudre blanche (13,1 g, Rdt = 95 %).

F = 58 °C

5

Rf = 0,25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH97/3)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +5,7 (c=1,4 CHCl<sub>3</sub>)

10 Spectre de masse (matrice NBA), FAB > 0: 403 (M+H)<sup>+</sup>, 425 (M+Na)<sup>+</sup>, 345 (M-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O+H)<sup>+</sup>, 805 (2M+H)<sup>=</sup>

RMN <sup>31</sup>P(CDCl<sub>3</sub>), δ: 21,85

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ: 1,4 (s, 3H, CH<sup>3</sup>); 1,6 (s, 3H, CH<sub>3</sub>; 3,3 (d, 1H, OH, J<sub>H-P</sub>=20,9 Hz); 3,88 (d, 3H, POCH<sub>3</sub>, J<sub>H-P</sub> = 10,6Hz); 3,89 (d, 3H, POCH<sub>3</sub>, J<sub>H-P</sub>=10,6Hz); 4,3 (ddd, 1H, H4, J<sub>H4-P</sub>=27,5Hz, J<sub>H4-H5</sub>=8,8Hz et J<sub>H4-H5</sub>=2,8Hz); 4,6 (dd, 1H, H5, J<sub>H5-H4</sub>=8,8Hz et J<sub>H5-H5</sub>=12Hz); 4,85 (dd, 1H, H5', J<sub>H5'-H4</sub>=2,8Hz et J<sub>H5-H5'</sub>=12Hz); 4,78 (dd, 1H, H2, J<sub>H1-H2</sub>=3,9Hz et J<sub>H2-P</sub>=8,8Hz); 5,95 (d, 1H, H1, J<sub>H1-H2</sub>=3,9Hz); 7,4 (m, 2H, arom méta); 7,6 (m, 1H, arom para); 8,1 (m, 2H, arom ortho)

20

Analyse élémentaire pour C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>O<sub>9</sub>P

calculé : C: 50,75 H: 5,72

trouvé : C: 50,56 H: 5,86

25

EXAMPLE 4 :

**1-2-isopropylidène-3-désoxy-3-C-diméthylphosphono-5-O-benzoyl- $\alpha$ -D-ribofuranoose 8**

30

Au composé 7 (13g, 32,3 mmoles) en solution dans 100 ml d'acetonitrile sont ajoutés de la 4-(DMAP) (5,9 g, 1,5 éq) et du chlorure d'acide monométhyloxalique (1,7 ml, 1,2 éq) goutte à goutte en refroidissant avec un bain d'eau. Après 10 mn d'agitation la solution est concentrée puis l'huile résultante est dissoute dans l'acétate d'éthyle. La

35

phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et à l'eau, puis elle est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec. Le résidu est coévaporé 2 fois avec du toluène et dissous dans 100 ml de toluène. De l'hydrure de tributylétain (12,9 ml, 1,5 éq) et de l'AIBN) 1,3 g, 100 mg par g de produit) sont ajoutés successivement puis la solution est agitée pendant 2 heures à 100°C. Le mélange réactionnel est concentré puis chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 98/2). Le composé 8 est obtenu sous forme d'huile (11,7 g, Rdt = 93 %).

10

R<sub>f</sub> = 0,35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 97/3)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 53,6 (c = 1,4, CHCl<sub>3</sub>)

15 Spectre de masse (matrice NBA), FAB > 0: 387 (M + H)<sup>+</sup>, 329 (M-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O+H)<sup>+</sup>, 105 (PhCO)

RMN<sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>), δ: 25,06

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ: 1,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,6 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,7 (d, 3H, POCH<sub>3</sub>, J<sub>H-P</sub>=11Hz); 3,85 (d, 3H, POCH<sub>3</sub>, J<sub>H-P</sub>=11Hz); 2,6 (ddd, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>H3-P</sub>=19,1Hz, J<sub>H3-H4</sub>=10,4Hz, J<sub>H3-H2</sub>=4,6Hz); 4,35 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>H5-H4</sub>=4,5Hz et J<sub>H5-H5'</sub>=12,3Hz); 4,6 (ddd, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>H5-H4</sub>=4,5Hz, J<sub>H5'-H4</sub>=1,8Hz, J<sub>H3-H4</sub>=10,4Hz); 4,7 (dd, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>H5'-H5''</sub>=12,5Hz); 4,98 (d, 1H, H<sub>2</sub>, J=4,16Hz); 5,88 (d, 1H H<sub>1</sub>, J<sub>H1-H2</sub>=3,67Hz); 7,45 (m, 2H, arom métâ); 7,6 (m, 1H, arom para); 8 (m, 2H, arom ortho)

Analyse élémentaire pour C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>O<sub>8</sub>P

calculée : C: 52,85 H: 5,96

trouvée : C: 52,38 H: 6,07

30

EXEMPLE 5 :

1,2-di-O-acetyl-3-désoxy-3-C-diméthylphosphono-5-O-benzoyl-  
α-D-ribofuranose 2

35

Le composé ---(13 g, 33,7 mmoles) est dissous dans 36 ml d'acide acétique à 85 % dans l'eau, puis la solution est chauffée à 50°C. De l'acide sulfurique concentré (1 ml) est ajouté progressivement en suivant la réaction sur CCM. Le mélange réactionnel est concentré de moitié après 5 heures d'agitation. De la pyridine (7,64 ml, 2,5 éq) et de l'anhydride acétique (61 ml) sont ajoutés, puis la solution est agitée pendant 30 mn à 50°C. Le milieu réactionnel est concentré sous vide, redissous dans de l'acétate d'éthyle, la phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée. Le but réactionnel est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  97/3). Le produit 2 est obtenu sous forme d'huile (11 g, Rdt = 76 %).

Rf = 0,35 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  87/3)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -10 (c=1,  $\text{CHCl}_3$ )

Spectre de masse (matrice NBA), FAB > 0: 431 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 371 ( $M-\text{OAc}$ ), 329 ( $M-2\text{OAc}$ ), 105(PhCO)

RMN<sup>31</sup>P( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 24,64

RMN<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1,85 (s, 3H, OAc); 2,15 (s, 3H, OAc); 3,05 (ddd, 1H, H3,  $H_{\text{H}3-p}$  = 14,7Hz,  $J_{\text{H}3-\text{H}4}$  = 10,2Hz,  $J_{\text{H}3-\text{H}2}$  = 4,7Hz); 3,75 (t, 6H,  $\text{POCH}_3$ ,  $J_{\text{H}-\text{P}}$  = 10,8Hz); 4,3 (dd, 1H, H5,  $J_{\text{H}5-\text{H}4}$  = 4,4Hz et  $J_{\text{H}5-\text{H}5'}$  = 12,3Hz); 4,75 (dd, 1H, H5',  $J_{\text{H}5-\text{H}5'}$  = 12,3Hz et  $J_{\text{H}4-\text{H}5'}$  = 2,4Hz); 4,85 (m, 1H, H4); 5,5 (d, 1H, H2,  $J_{\text{H}2-\text{H}3}$  = 4,6Hz); 6,1 (d, 1H, H1,  $J_{\text{H}1-\text{P}}$  = 2Hz); 7,4 (m, 2H, arom méta); 7,5 (m, 1H, arom para); 8,1 (m, 2H, arom ortho)

Analyse élémentaire pour  $C_{18}\text{H}_{23}\text{O}_{10}\text{P}$   
calculée : C: 50,23 H: 5,35  
trouvée : C: 50,60 H: 5,58

## EXEMPLE 6 :

**1-(2-O-acétyl-3-désoxy-3-C-diméthylphosphono-5-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofurannosyl) thymine 3T**

5

Au composé 2 (2,7 g, 6,3 mmoles) dans 20 ml d'acétonitrile est ajouté de la thymine (790 mg, 1éq), de l'HMDS (0,96 ml, 0,8 éq), du TMSCl (0,63 ml, 0,8 éq) et du tétrachlorure d'étain (0,9 ml, 1,2 éq). Le mélange réactionnel est porté à reflux à l'abri de l'humidité pendant 30 mn, puis refroidi rapidement et neutralisé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après filtration sur célite, le produit est extrait avec du dichlorométhane, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. L'huile résultante est chromatographiée sur colonne de gel de silice (éluant : gradiant de MeOH dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 0 à 2%). Le nucléoside est obtenu sous forme de mousse blanche (900 mg, Rdt = 29 %).

Rf = 0,35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 93/7)

20 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 7 (c=1, CHCl<sub>3</sub>)

Spectre de masse (matrice NBA), FAB > 0: 497 (M+H)<sup>+</sup>, 371(M-base+H)<sup>+</sup>, 437 (M-OAc)

25 RMN<sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>), δ: 23,9

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ: 1,65 (d, 3H, CH<sub>3</sub> en 5, J<sub>H6-H5</sub>=1Hz); 2,15 (s, 3H, OAc); 3,3 (m, 1H, H3'); 3,75 (d, 3H, POCH<sub>3</sub>, J<sub>H-P</sub>=11,09Hz); 3,8 (d, 3H, POCH<sub>3</sub>, J<sub>H-P</sub>=11,03Hz); 4,45 (dd, 1H, H5', J<sub>H5'-H4'</sub>=4,41Hz et J<sub>H5''-H5'</sub>=12,8Hz); 4,75 (m, 2H, H5'' et H4'); 5,7 (m, 2H, H1' et H2'); 7 (d, 1H, H6, J<sub>H5-H6</sub>=1Hz); 7,5 (m, 2H, arom méta); 7,6 (m, 1H, arom para); 8,05 (m, 2H, arom ortho); 9,7 (sl, 1H, NH)

30 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ: 12,2 (CH<sub>3</sub> en 5); 20,9 (CH<sub>3</sub> acétate); 40 (d, C3', J<sub>C-P</sub>=150,3Hz); 53,1 (m, P(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 63,9 (C5'et C5''); 75,8 (d, C2', J<sub>C-P</sub>=6,23 Hz); 78,2 (d, C4', J<sub>C-P</sub>=2,45Hz); 91,6 (d, C1', J<sub>C-P</sub>=8,36Hz); 111,5 (C5); 128,7 (arom méta);

35 129,5 (arom ipso); 129,6 (arom ortho); 133,5 (arom para); 136,2 (C6); 150,0, 163,7, 166,0, 169,8 (4 CO)

Analyse élémentaire pour C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>P

calculée : C:50,80 H:5,04 N: 5,64

trouvée : C: 50,43 H:5,00 N:5,41

5	UV	(EtOH 95 %)	$\lambda_{\min} = 228 \text{ nm}$	$\lambda_{\max} = 262 \text{ nm}$
		(HCl 1M)	$\lambda_{\min} = 231 \text{ nm}$	$\lambda_{\max} = 265 \text{ nm}$
		(KOH 1M)	$\lambda_{\min} = 224 \text{ nm}$	$\lambda_{\max} = 267 \text{ nm}$

EXEMPLE 7 :

10

N-9-(2-O-acetyl-3-désoxy-3-C-diméthylphosphono-5-O-benzoyl-  
 $\beta$ -D-ribofurannosyl) adénine 3A

Le composé 2 (3g, 7mmoles) dissous dans 15 ml d'écetonitrile est  
 15 ajouté à de l'adénine (940 mg, 1 éq) en solution dans 10 ml du même solvant, ainsi que du tétrachlorure d'étain (1,2 ml, 1,5 éq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 jours, concentré sous vide, redissous dans de l'acétate d'éthyle, neutralisé avec une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et filtré sur célite. La phase  
 20 organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée. La mousse obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 100/0 puis 98/2). Le produit 3a est obtenu sous forme de mousse blanche (1g, R<sub>d</sub>t = 28 %).

R<sub>f</sub> = 0,22 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 93/7)

25

$[\alpha]_D^{20} = +5$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>)

Spectre de masse (matrice NBA), FAB > 0: 506 (M+H)<sup>+</sup>, 371(M-base+H)<sup>+</sup>, 105 (PhCO)

30 RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 24,1

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 2,2 (s, 3H, OAc); 3,8 (t, 6H, POCH<sub>3</sub>, J<sub>H-P</sub>=11,2Hz); 4,5 (ddd, 1H, H3', J<sub>H3'-H4'</sub>=10,1Hz, J<sub>H3'-P</sub>=19,3Hz et J<sub>H3'-H2'</sub>=5,8Hz); 4,45 (dd, 1H, H5', J<sub>H5'-H4'</sub>=4,6Hz et J<sub>H5'-H5''</sub>=12,5Hz); 4,75 (dd, 1H, H5'', J<sub>H5''-H4'</sub>=2,1Hz et J<sub>H5''-H5'</sub>=12,5Hz); 4,88 (m, 1H, H4'); 6 (sl, 1H, H1'); 6,2 (m, 1H, H2'); 6,55 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,35 (m, 2H, arom méta); 7,5 (m, 1H, arom para); 7,85 (m, 2H, arom ortho); 7,9 (s, 1H, H8); 8,2 (s, 1H, H2)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 21,3 ( $\text{CH}_3$  acélate); 39 (d,  $\text{C}3'$ ,  $J_{\text{C},\text{P}} = 150\text{Hz}$ ); 52-53 (m.  $\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ ); 63,6 ( $\text{C}5'\text{et C}5''$ ); 76 (d,  $\text{C}2'$ ,  $J_{\text{C},\text{P}} = 5,8\text{Hz}$ ); 79 (d,  $\text{C}4'$ ,  $J_{\text{C},\text{P}} = 4,3\text{Hz}$ ); 90 (d,  $\text{C}1'$ ,  $J_{\text{C},\text{P}} = 11\text{Hz}$ ); 120,24 ( $\text{C}6$ ); 128,41 (arom méta); 129,42 (arom ipso); 129,71 (arom ortho); 133,29 (arom para); 140,3 ( $\text{C}8$ ); 148,98 (éthylénique  $\text{C}4$  ou  $\text{C}5$ ); 152,44 5 ( $\text{C}2$ ); 155,36 (éthylénique  $\text{C}4$  ou  $\text{C}5$ ); 166,05 et 169,89 (2 CO)

Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{N}_5\text{P}$

calculée: C: 50,00 H: 4,7 N: 13,9

trouvée: C: 50,21 H: 4,82 N: 13,3

10

UV (EtOH 95%)  $\lambda_{\min} = 233 \text{ nm}$   $\lambda_{\max} = 258,5 \text{ nm}$

(HCl 1M)  $\lambda_{\min} = 238 \text{ nm}$   $\lambda_{\max} = 258 \text{ nm}$

(KOH 1M)  $\lambda_{\min} = 233 \text{ nm}$   $\lambda_{\max} = 259 \text{ nm}$

15

Procédé général pour la préparation des composés 2'-O-déacétylés

Au composé 3T (780 mg, 1,6 mmoles) ou 3A (850 mg, 1,7 mmoles) est ajouté de l'hydrazine monohydratée (1,5 éq) en solution dans l'acide acétique et la pyridine (22 20 mmoles d'hydrazine pour 66 ml de mélange pyridine / acide acétique: v/v 4/1). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, 10 ml d'acétone sont ajoutés, l'agitation est poursuivie pendant 2 heures. La solution est concentrée et le résidu partagé entre de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et 25 concentrée. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH, gradient de 98/2 à 95/5) permet l'obtention de mousses blanches (10T 450 mg, Rdt = 70 % et 10A 520 mg, Rdt = 66,7% )

30

35

## EXEMPLE 8 :

N-1-(3-désoxy-3-C-diméthylphosphono-5-O-benzoyl-β-D-ribofurannosyl-thymine 10T

5

Rf = 0,23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 93/7)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 30 (c = 1, CDCl<sub>3</sub>)

10 Spectre de masse (matrice NBA), FAB > 0: 4,55 (M+H)<sup>+</sup>, 329(M-base+H)<sup>+</sup>, 105(PhCO)

RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>), δ: 25,37

15

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ: 1,6 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en 5); 2,75 (ddd, 1H, H3'); 3,7 (d, 3H, POCH<sub>3</sub>, J<sub>H-P</sub>=11,17Hz); 3,85 (d, 3H, POCH<sub>3</sub>, J<sub>H-P</sub>=11,09Hz); 4,5 (dd, 1H, H5', J<sub>H5'-H4'</sub>=3,67Hz et J<sub>H5''-H5'</sub>=13,12Hz); 4,7 (sl, 1H, H2'); 4,8 (m, 2H, H5'' et H4'); 5,7 (sl, 2H, H1' et OH); 7,4 (s, 1H, H6); 7,5 (m, 2H, arom métà); 7,6 (m, 1H, arom para); 8 20 (m, 2H, arom ortho); 10,55 (sl, 1H, NH)

## EXEMPLE 9 :

25

N-9-(3-désoxy-3-C-diméthylphosphono-5-O-benzoyl-β-D-ribofurannosyl)adénine 10A

Rf = 0,26 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 90/10)

30

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 4 = (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

Spectre de masse (matrice NBA), FAB > 0: 464 (M+H)<sup>+</sup>, 329 (M-base-H)<sup>+</sup>, 105 (PhCO)

RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 26,8

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3,4 (ddd, 1H, H $3'$ ); 3,75 (d, 3H,  $\text{POCH}_3$ ,  $J_{\text{H-P}}=11,1\text{Hz}$ ); 3,98 (d, 3H,  $\text{CH}_3$  sur P,  $J_{\text{H-P}}=11,02\text{Hz}$ ); 4,55 (dd, 1H, H $5'$ ,  $J_{\text{H5'-H4'}}=4,3\text{Hz}$  et  $J_{\text{H5''-H5}}=12,6\text{Hz}$ ); 4,75 (d, 1H, H $5''$ ,  $J_{\text{H5''-H5}}=12,5\text{Hz}$ ); 4,95 (m, 1H, H $4'$ ); 5,15 (sl, 1H, H $2'$ ); 6,05 (s, 1H, H $1'$ ); 6,5 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 7,12 (sl, 1H, OH); 7,45 (m, 2H, arom m $\acute{\text{e}}$ ta); 7,5 (m, 1H, arom para); 7,9 (m, 2H, arom ortho); 8,05 (s, 1H, H $8$ ); 8,18 (s, 1H, H $2$ )

10

**Procédé g $\acute{\text{e}}$ neral pour la d $\acute{\text{e}}$ soxygénation de la position 2 $'$**

A une solution de composé 10T (400 mg, 0,9 mmole) ou 10A (450 mg, 0,97 mmole) dans 9 ml de dichlorométhane sont ajoutés du chlorure de phénoxythiocarbonyle (2 éq) et de la 4-(DMAP) (4 éq). Après une heure d'agitation à température ambiante, les 15 mélanges réactionnels sont dilués avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées successivement à l'eau, avec une solution d'acide chlorhydrique 0,2 N, à l'eau, avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. Elles sont ensuite séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec. Les résidus sont 20 coévaporés avec du toluène avant d'être redissous dans 22 ml de toluène, traités par de l'hydrure de tributylétain (2,7 éq) et de l'AIBN (0,3 éq). Les mélanges réactionnels sont agités à 80 °C pendant 1 heure. Après évaporation du solvant les bruts réactionnels sont chromatographiés sur colonne de gel de silice (éluant: gradiant de MeOH dans le dichlorométhane de 0 à 2%). Les composés 11T et 11A sont obtenus sous forme de 25 mousse (385 mg, Rdt = 83% et 230 mg, Rdt = 52%)

**EXEMPLE 10:**

N-1-(2-3-didésoxy-3-C-diméthylphosphono-5-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)thymine 11T

30

Rf = 0,34 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH 93/7)

$[\alpha]_D^{20}=0$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

35 Spectre de masse (matrice NBA), FAB > 0: 439 ( $\text{M}+\text{H})^+$ , 313 (M-base), 105 (PhCO)

RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 28

5 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1,6 (d, 3H,  $\text{CH}_3$  en 5,  $J_{\text{H}5\text{-H}6}=1\text{Hz}$ ); 2,4 (m, 1H,  $\text{H}2'$ ); 2,8 (m, 2H,  $\text{H}2''$  et  $\text{H}3'$ ); 3,85 (d, 6H,  $\text{POCH}_3$ ,  $J_{\text{H-P}}=10,8\text{Hz}$ ); 4,6 (m, 2H,  $\text{H}4'$  et  $\text{H}5'$ ); 4,85 (dd, 1H,  $\text{H}5''$ ,  $J_{\text{H}5''\text{-H}5'}=13,2\text{Hz}$  et  $J_{\text{H}5''\text{-H}4}=2,9\text{Hz}$ ); 6,1 (dd 1H,  $\text{H}1'$ ,  $J_{\text{H}1'\text{-H}2}=6,7\text{Hz}$  et  $J_{\text{H}1'\text{-H}2''}=4\text{Hz}$ ); 7,25 (d, 1H,  $\text{H}6$ ,  $J_{\text{H}5\text{-H}6}=1,08\text{Hz}$ ); 7,45 (m, 2H, arom méta); 7,6 (m, 1H, arom para); 8,05 (m, 2H, arom ortho); 8,6 (sl, 1H, NH)

10 Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$   
 calculée: C:52,05 H: 5,25 N: 6,39  
 trouvée: C:52,20 H: 5,30 N: 6,50

15 EXEMPLE 11:  
N-9-(2,3-didésoxy-3-C-diméthylphosphono-5-O-benzoyl-bêta-D-ribofuranosyl)adénine 11A

R<sub>f</sub> = 0,47 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  90/10)

20  $[\alpha]_D^{20}=0$  (c=1,  $\text{CHCl}_3$ )

Spectre de masse (matrice NBA), FAB > 0: 448 ( $\text{M+H}^+$ ), 313( $\text{M-base+H}^+$ ), 105 ( $\text{PhCO}$ )

25 RMN  $^3\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 29,64  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,8 (m, 1H,  $\text{H}2'$ ); 3,1 (m, 1H,  $\text{H}2''$ ); 3,3 (m, 1H,  $\text{H}3'$ ); 3,8 (d, 6H,  $\text{POCH}_3$ ,  $J_{\text{H-P}}=10,8\text{Hz}$ ); 4,5 (dd, 1H,  $\text{H}5'$ ,  $J_{\text{H}5'\text{-H}4}=4,8\text{Hz}$  et  $J_{\text{H}5''\text{-H}5'}=12,1\text{Hz}$ ); 4,65 (m, 2H,  $\text{H}5''$  et  $\text{H}4'$ ); 6,1 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 6,3 (m, 1H,  $\text{H}1'$ ); 7,4 (m, 2H, Harom méta); 7,6 (m, 1H, arom para); 7,9 (m, 2H, arom ortho); 8,0 (s, 1H,  $\text{H}8$ ); 8,35 (s, 1H, H2)

30 Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_5\text{P}$   
 calculée: C:51,00 H: 4,92 N: 15,66  
 trouvée: C:49,80 H: 4,72 N: 15,51

**Procédé général pour la déprotection des alcools 2' et 5'**

Le composé 3T (380 mg, 0,8 mmole) ou 3A (280 mg, 0,5 mmole) est traité par une solution de méthylate de sodium dans le méthanol 0,3 M (8 ml pour 3T et 6 ml pour 3A). Le méthylate de sodium est neutralisé avec de la résine dowex 50WX2 sous forme pyridinium après 35 mn pour 3T et 20 mn pour 3A. Les bruts réactionnels sont filtrés, la résine est lavée avec du méthanol chaud. Les solutions sont concentrées, coévaporées avec du toluène. Les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 95/5) et obtenus sous forme de mousse (9T 200 mg, Rdt = 10 74,6% et 9A 170 mg, Rdt = 85%)

**EXEMPLE 12:**

**N-1-(3-désoxy-3-C-diméthylphosphono-β-D-ribofuranosyl)thymine 9T**

15 Rf = 0,14 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 90/10)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 14.5 (c = 1, DMSO)

Spectre de masse (matrice NBA). FAB > 0: 351 (M+H)<sup>+</sup>, 225 (M-base), 373 (M+Na)<sup>+</sup>

20 RMN <sup>31</sup>P (DMSO d6), δ: 28,1

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d6), δ: 1,7 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en 5); 2,7 (ddd, 1H, H3'); 3,5 (dl, 1H, HS', J<sub>HS'-HS''</sub>=10Hz); 3,6 (d, 6H, POCH<sub>3</sub>, J<sub>H-P</sub>=11Hz); 3,8 (dl, 1H, H5'', J<sub>HS'-HS''</sub>=12Hz); 25 4,3 (m, 2H, H2' et H4'); 5,2 (sl, 1H, OH5'); 5,7 (s, 1H, H1'); 6,2 (d, 1H, OH3', J<sub>OH-H3</sub>=5,3Hz); 7 85 (s, 1H, H6); 11,3 (s, 1H, NH)

Analyse élémentaire pour C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>P

calculée: C:41,14 H: 5,43 N: 8,00

trouvée: C:41,10 H: 5,75 N: 7,70

30

**EXEMPLE 13:**

**N-9-(3-désoxy-3-C-diméthylphosphono-β-D-ribofuranosyl)adénine 9A**

35 Rf = 0,1 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 93/7)

$$[\alpha]_D^{20} = -27 \text{ (c = 1, DMSO)}$$

Spectre de masse (matrice NBA), FAB > 0: 360(M+H)<sup>+</sup>, 225 (M-base), 382 (M+Na)<sup>+</sup>

5 RMN <sup>31</sup>P (DMSO d6), δ: 28,42

Analyse élémentaire pour C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>P

calculée: C:40,11 H: 5,01 N: 19,50

trouvée: C:39,97 H: 5,42 N: 19,30

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO d6), δ: 3,1 (ddd, 1H, H3'); 3,5 (m, 1H, H5'); 3,7 (2d imbriqués, 6H, POCH<sub>3</sub>, J<sub>H-P</sub>=10,7Hz); 3,8 (m, 1H, H5''); 4,4 (m, 1H, H4'); 4,8 (m, 1H, H2'); 5,25 (t, 1H, OH5', J<sub>OH-H5'</sub> et H5''=5,5Hz); 5,95 (sl, 1H, H1'); 6,35 (d, 1H, OH3', J<sub>OH-H3'</sub>=5,3Hz); 7,3 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>); 8,1 (s, 1H, H8); 8,4 (s, 1H, H2)

15 Procédé général pour la débenzoylation de l'alcool 5'

Les composés 5'-O-benzoylés 11T (80 mg, 0,18 mmole) et 11A (100 mg, 0,22 mmole), sont dissous dans 4 ml de mélange eau / MeOH (v/v 1/1). De la triéthylamine est ajoutée à température ambiante (100 µl pour 11T et 240 µl pour 11A). L'agitation est poursuivie pendant 10 heures, puis la solution est concentrée sous vide. Les produits sont purifiés par plaques préparatives (éluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 90/10), ils sont obtenus sous forme d'huile (32mg de 12T, R<sub>d</sub>t = 55% et 52mg de 12A, R<sub>d</sub>t = 55%)

25 EXEMPLE 14:

N-1-(2-désoxy-3-désoxy-3-C-diméthylphosphono-β-D-ribofuranosyl)thymine 12T

$$R_f = 0,4 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH 90/10)}$$

30 Spectre de masse (matrice NBA), FAB > 0: 335 (M+H)<sup>+</sup>, 209 (M-base), 357 (M+Na)<sup>+</sup>, 669 (2M+H)<sup>+</sup>

RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>), δ: 30,08

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1,8 (d, 3H,  $\text{CH}_3$  en 5); 2,3 (m, 1H,  $\text{H}3'$ ); 2,7 (m, 2H,  $\text{H}2'$  et  $\text{H}2''$ ); 3,7 (2d imbriqués, 6H,  $\text{POCH}_3$ ,  $J_{\text{H}-\text{P}}=13\text{Hz}$  et m, 1H,  $\text{H}5'$ ); 4 (dd, 1H,  $\text{H}5''\text{J}_{\text{H}5''-\text{H}5'}=12\text{Hz}, \text{J}_{\text{H}5''-\text{H}4}=2,6\text{Hz}$ ); 4,2 (m, 1H,  $\text{H}4'$ ); 5,95 (q, 1H,  $\text{H}1'$ ,  $J=3,5\text{Hz}$ ); 7,55 (d, 1H,  $\text{H}6$ ,  $\text{J}_{\text{H}5-\text{H}6}=1\text{Hz}$ ); 9 (sl, 1H, NH);

5

## EXEMPLE 15:

N-9-(2,3-didésoxy-3-C-diméthylphosphono- $\beta$ -D-ribofuranosyl)adénine 12A10  $R_f = 0,25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  90/10)Spectre de masse (matrice NBA), FAB > 0: 344 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 366 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ RMN  $^{31}\text{P}$  (DMSO-d6),  $\delta$ : 31,80

15

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,7 (m, 2H,  $\text{H}2'$  et  $\text{H}3'$ ); 3,1 (m, 1H,  $\text{H}2''$ ); 3,5 (m, 2H,  $\text{H}5'$  et  $\text{H}5''$ ); 3,7 (d, 6H,  $\text{POCH}_3$ ,  $J_{\text{H}-\text{P}}=10,7\text{Hz}$ ); 4,2 (m, 1H,  $\text{H}4'$ ); 5,2 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 6,3 (q, 1H,  $\text{H}1'$ ,  $J=3,7\text{Hz}$ ); 8,1 (s, 1H,  $\text{H}8$ ); 8,4 (s, 1H,  $\text{H}2$ )

20

## Procédé général de déprotection des groupements phosphonates

25

Les composés 9T, 9A, 12T et 12A sont dissous dans l'acetonitrile (2 ml pour 50 mg de nucléoside), de la pyridine est ajoutée en quantité catalytique, puis le mélange réactionnel est traité par du bromotriméthylsilane (10 éq) à l'abri de l'humidité. Le mélange réactionnel est agité pendant 14 heures à température ambiante, puis il est traité par de la pyridine (0,5 ml pour 50 mg de nucléoside) et de l'eau (1 ml pour 50 mg). L'agitation est poursuivie pendant 2 heures, la phase aqueuse est lavée 2 fois à l'éther puis concentrée. Les produits sont purifiés par plaques préparatives (éluant : 2-propanol /  $\text{NH}_4\text{OH} / \text{H}_2\text{O}$  7/1/2).

30

## EXEMPLE 16:

N-1-(3-désoxy-3-C-dihydroxyphosphono- $\beta$ -D-ribofuranosyl)thymine  
(mono sel d'ammonium) 1aT

35

 $R_f = 0,5$  (2-propanol /  $\text{NH}_4\text{OH} / \text{H}_2\text{O}$  7/1/2)

Spectre de masse (matrice G), FAB < 0: 343 (anion+Na+), 321 (anion)

RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 16,80

- 5 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 1,9 (d, 3H,  $\text{CH}_3$  en 5); 2,6 (m, 1H, H3'); 3,9 (d, 1H, H5'); 4,15 (d, 1H, H5'',  $J_{\text{H}5''\text{-H}5}$ =---Hz); 4,6 (m, 2H, H2' et H4'); 5,85 (s, 1H, H1'); 7,9 (s, 1H, H6); 9 (sl, 1H, NH);

EXEMPLE 17:

- 10 N-9-(3-désoxy-3-C-dihydroxyphosphono- $\beta$ -D-ribofuranosyl)adénine (mono sel d'ammonium) 1aA

$R_f$  = 0,3 (2-propanol /  $\text{NH}_4\text{OH}$  /  $\text{H}_2\text{O}$  7/1/2)

- 15 Spectre de masse (matriceG), FAB < 0: 330 (anion)

RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 14,66

- 20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 3,2 (ddd, 1H, H3'); 4,5 (dd, 1H, HS',  $J_{\text{HS}'\text{-H}5}$ =12,3Hz et  $J_{\text{H}4'\text{-H}5}$ =4,6Hz); 4,7 (dd, 1H, HS'',  $J_{\text{HS}'\text{-H}5''}$ =12,37Hz et  $J_{\text{H}4'\text{-H}5''}$ =3,5Hz); 5,3 (m, 1H, H4'); 5,6 (m, 1H, H2'); 6,8 (s, 1H, H1'); 9 et 9,1 (2s, 2H, H2 et H8)

EXEMPLE 18:

- N-9-(2-3-didésoxy-3-C-dihydroxyphosphono- $\beta$ -D-ribofuranosyl)thymine (mono sel d'ammonium) 1bT

$R_f$  = 0,3 (2-propanol /  $\text{NH}_4\text{OH}$  /  $\text{H}_2\text{O}$  7/1/2)

RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 19,5

- 30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 2,5 (3m, 3H, H2', H2'' et H3'); 3,8 (2d, 2H, HS' et HS''); 4,3 (m, 1H, H4'); 6,3 (m, 1H, H1'); 7,8 (s, 1H, H5)

34

## EXEMPLE 19 :

N-9-(2-3-didésoxy-3-C-dihydroxyphosphono- $\beta$ -D-ribofuranosyl)adénine  
(mono sel d'ammonium) 1bA

5 Rf = 0,3 (2-propanol / NH4OH / H2O 7/1/2)

Spectre de masse (matriceG), FAB < 0: 314 (anion)

RMN  $^{31}P$  (D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 17,66

10

RMN  $^1H$  (D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 2-3 (3sl. 3H, H2', H2" et H3'); 3,7 (d, 1H, H5', J<sub>H5'.H5"</sub>=12,4); 3,9 (d, 1H, H5", J<sub>H5'.H5"</sub>=12,2Hz); 4,4 (m, 1H, H4'); 6,3 (s, 1H, H1'); 8,2 (s, 1H, H8); 8,4 (s, 1J, H2)

15

20

25

30

35

BIBLIOGRAPHIE

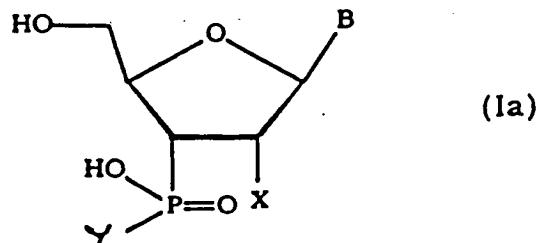
- (1) Baker B.R., "The Cita Fondation Symposium on Chemistry and Biology of the Purines", édition Wolstenholme GEW et O'Connor C.M., Churchill:London (1987) 120-130
- 5 (2) Gosselin G., Bergogne M.C., De Rudder J., De Clercq E., Imbach J.L., J. Med. Chem. (1987) 30, 982-991
- (3a) Pudovic A.N., Arbuzov B.A., Zh Obshch Khim (1951) 21, 382
- (3b) Paulsen H., Greve W., Chem. Ber. (1973) 106, 2124-2139
- 10 (3c) Evelyn L., Hall L.D., Lynn L., Steiner P.R., Stokes D.H., Carbohydr. Res. (1973) 27, 21-27
- (4a) Barton DHR, Mc Combie S.W., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. (1975) 1574-1585
- (4b) Seela F., Muth H.P., Liebigs Ann Chem (1988) 215-219
- 15 (5a) Matsuda A., Takenuki K., Takuma S., Ueda T., J. Med. Chem. (1991) 34, 234-239
- (5b) Barton DHR, Hartwig W., Hay Motherwell R.S., Tetrahedron Lett. (1982) 19, 2019-2022
- (6) Dolan S.C., Mac Millan J., J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1985) 1588
- 20 (7a) Vordrüggen H., Bennua B., Tetrahedron Lett. (1978) 1339-1342
- (7b) Vordrüggen H., Krolikiewicz F., Bennua B., Chem. Ber. (1981) 114, 1234-1255
- (7c) Vordrüggen H., Bennua B., Chem. Ber. (1981), 114, 1279-1286
- (7d) Génu-Dellac C., Gosselin G., Puech F., Henry J.C., Aubertin A.M.,
- 25 Obert G., Kirn A., Imbach J.L., Nucleosides Nucleotides (1991) 10, 1345-1376
- (8) Nakayama C., Saneyoshi M., Nucleosides Nucleotides (1982) 1, 139-146
- (9) Saneyoshi M., Satoh E., Chem. Pharm. Bull (1979) 27, 2518-2521
- 30 (10) Natarayan Raju, Donald F. Smee, Roland K. Robins, Morteza M. Vaghefi, J. Med. Chem. (1989), n° 32, p. 1307-1313
- (11) G.E Wright et L.W. Dudycz: J. Med. Chem., 1984, 27, 175-181
- (12) L.W. Dudycz et G.E Wright: Nucleosides Nucleotides, 1984, 3, 33-44
- (13) A. Van Aershot, P. Herdewijn, J. Balzarini, R. Pauwells et E. De Clercq: J. Med. Chem., 1989, 32, 1743-1749
- 35 (14) P. Herdewijn, J. Balzarini, M. Baba, R. Pauwells, A. Van Aershot, G. Janssen et E. De Clercq: J. Med. Chem., 1988, 31, 2040-2048

- (15) A. Van Aerschot, P. Herdewijn, G. Janssen, R. Cools et E. De Clercq: Antiviral Res., 1989, 12, 133-150
- (16) P. Herdewijn, J. Balzarini, E. De Clercq, R. Pauwells, M. Baba, S. Broder et H. Vanderhaeghe: J. Med. Chem., 1987, 30, 1270-1278
- 5 (17) C. Battistini, A. Giordani, A. Ermoli et G. Franceschi: Synthesis, 1990, 900-905
- (18) A. Van Aerschot, J. Balzarini, E. De Clercq et P. Herdewijn: Nucleosides Nucleotides, 1989, 1, 1123-1124
- (19) P. Herdewijn: J. Org. Chem., 1988, 53, 5050-5053
- 10 (20) W.S. Mungall, G.L. Greene, G.A. Heavner et R.L. Letsinger: J. Org. Chem., 1975, 40, 1659-1662

REVENDICATIONS

## 1. Procédé de préparation d'un composé de formule

5



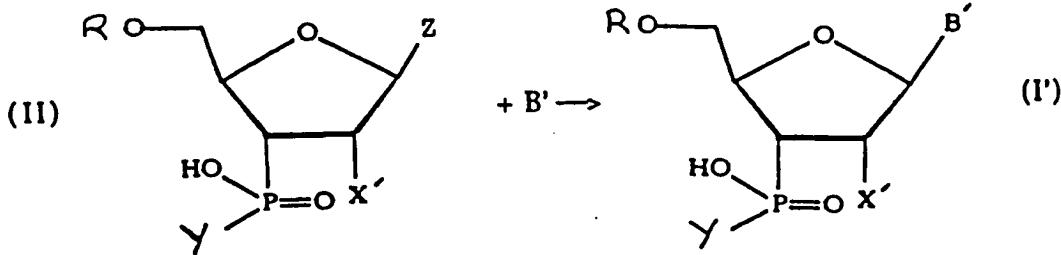
dans laquelle:

- 10 - B représente une base purique ou pyrimidique  
 - X représente H ou OH  
 - Y représente H, OH ou CH<sub>3</sub>,

caractérisé en ce que

- 15 1) on effectue une réaction de condensation d'un composé de formule (II) ci-après, avec une base purique ou pyrimidique protégée B' pour obtenir un composé protégé (I') selon le schéma :

20

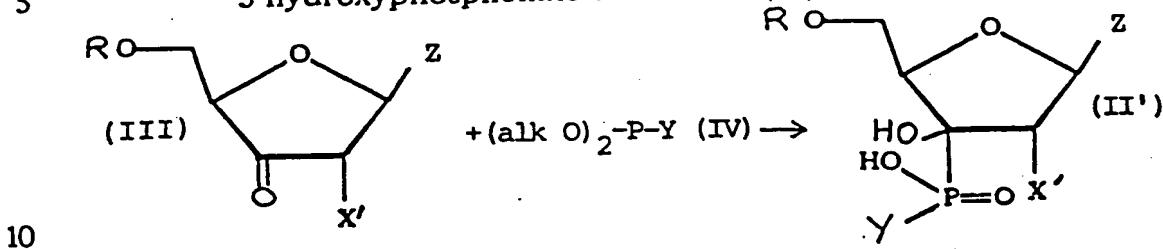


formules dans lesquelles

- X' représente H ou OR'', R'' étant un groupement protecteur de la fonction OH  
 25 - B' représente la base B dont les fonctions exocycliques NH<sub>2</sub> sont, le cas échéant, protégées  
 - Z représente un groupe partant tel qu'un halogène ou un groupement OR'  
 - R et R' sont des groupements protecteurs de la fonction OH, et  
 30 2) on déprotège le composé (I').

2. Procédé de préparation selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit composé de formule (II) est obtenu par les étapes suivantes:

- 1) on fait réagir un composé de formule (III) ci-après avec un dérivé phosphoré de degré d'oxydation III de type phosphite ou phosphonite tel qu'un phosphite dialkyl de formule (IV) ci-après, en milieu basique pour obtenir un composé 3'hydroxyphosphonate de formule (II') selon le schéma suivant:



formulées dans lesquelles Z, R, R', X', et Y ont les significations données dans la revendication 1 et alk représente un groupe alkyle; et

- 15 2) on effectue une réaction de désoxygénéation en position 3 du composé (II') pour obtenir le composé de formule (II).

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la réaction de désoxygénéation en position 3 du composé (II') comprend:

- 20 1) la préparation d'un composé intermédiaire consistant en un composé correspondant à un composé (II') portant un groupe ester oxalique en position 3, et
- 2) la réduction dudit composé portant un groupe ester oxalique en position 3 par de l'hydrure de tributylétain en présence d'azoisobutyronitrile.

25 4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les groupes protecteurs des fonctions hydroxyles en positions 5('), 3('), 2(') et 1 sont choisis parmi les groupes alkyle, acyle, benzyle, benzoyle, trityle, ou silyle.

30 5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on prépare les composés de formule (Ia) dans lesquels X représente H selon les étapes suivantes:

- 35 1) on prépare un composé de formule (I') dans lequel X' représente OR'', R'' étant un groupement protecteur différent de R;
- 2) on effectue une déprotection sélective du composé (I') en position 2';

- 3) on effectue une déhydroxylation en position 2' du composé obtenu à l'étape 2), et  
 4) on déprotège la base et l'alcool en position 5' du composé obtenu à l'étape 3).

5

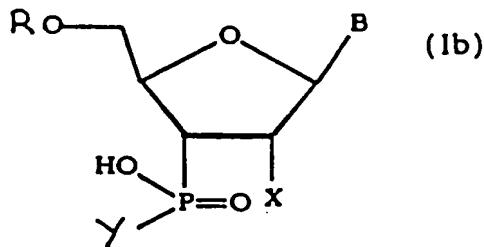
6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que X' représente OR" et R" est un groupe acyle tel que acétyle.

7. Procédé selon l'une des revendications 2 à 6 caractérisé en 10 ce que, dans le composé de formule (III), X' représente OR" et R' et R" forment ensemble un reste divalent alkylidène protégeant les fonctions hydroxyles en positions 1 et 2, notamment un groupe isopropylidène.

8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé en 15 ce que, dans les composés de formule (II), (II') et (III), X' représente OR", et R' et R" représentent un groupe acyle.

9. Composé 3'-phosphono-nucléoside de formule générale

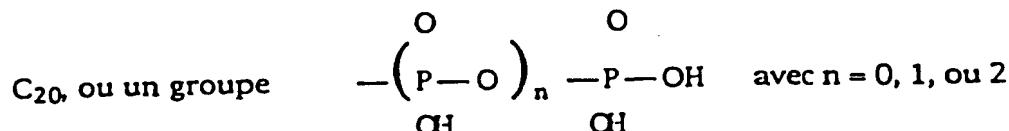
20



dans laquelle:

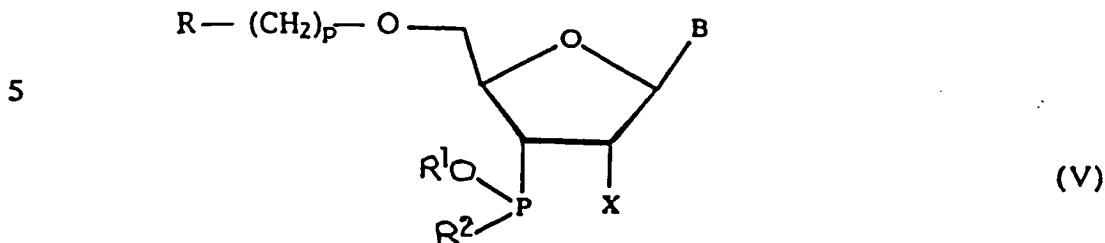
- 25 - B est une base purique ou pyrimidique  
 - R représente H ou un groupe précurseur de la fonction hydroxyle in vivo tel que R<sup>1</sup>- C = O, R<sup>1</sup> étant un alkyl en C<sub>1</sub> à C<sub>20</sub>, de préférence C<sub>7</sub> à

30



- X = H, OH, N<sub>3</sub>, F ou NH<sub>2</sub>  
 - Y = H, OH ou CH<sub>3</sub>.

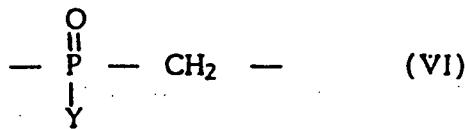
10. Synthon nucléotidique utile dans la synthèse d'analyse d'oligonucléotides selon la méthode dite avec phosphoramidite, caractérisé en ce qu'il répond à la formule



10 dans laquelle:

- $p = 0$  ou  $1$
- $R$  est un groupe protecteur conventionnel de la fonction  $5'$ -OH tel qu'un groupe trityle lorsque  $p = 0$ , ou un groupe partant tel qu'un halogène lorsque  $p = 1$
- 15 -  $B$  est une base purique ou pyrimidique dont la fonction amine exocyclique est, le cas échéant, protégée
- $R_1$  représente un groupe protecteur tel que  $-(CH_2)_2 - C \equiv N$
- $R_2$  est un groupe aminodisubstitué  $-N(alk)_2$  avec notamment  $alk = - CH_2(CH_3)_2$
- 20 -  $X$  est  $H$  ou  $OR_3$  avec  $R_3$  qui représente un groupe protecteur de fonction hydroxyle tel que alkyle, benzyle, acétyle ou benzoyle.

11. Analogues d'oligonucléotides constitués par l'enchaînement de 3'phosphonucléosides caractérisés en ce que l'enchaînement internucléotidique répond à la formule

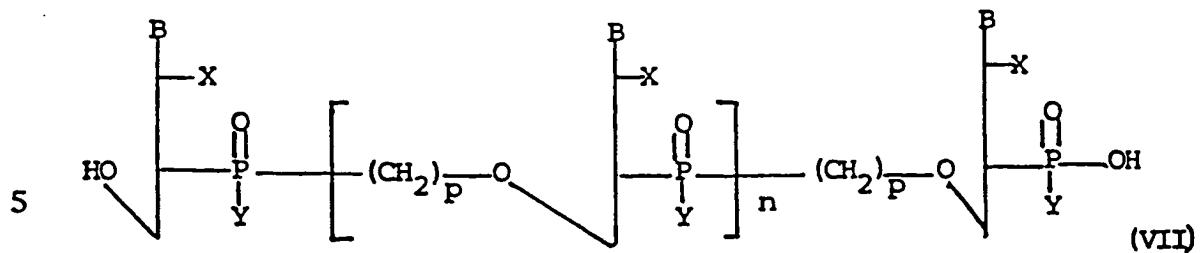


dans laquelle  $Y$  représente  $H$ ,  $OH$  ou  $CH_3$ .

30

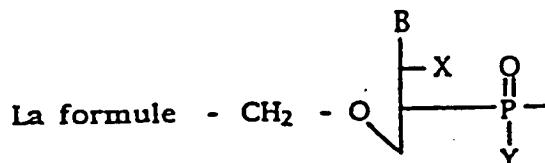
12. Analogues d'oligonucléotides constitués par l'enchaînement de 3'phosphonucléosides caractérisés en ce que l'enchaînement internucléotidique répond à la formule

41

5 avec  $n = 0 \text{ à } 50$  $p = 0 \text{ ou } 1$ 

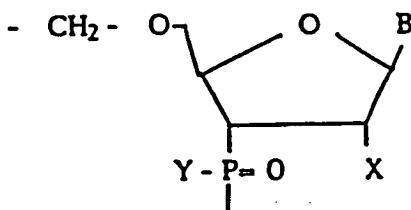
B représente une base purique ou pyrimidique

10 X représente H ou OH

y représente H, OH ou CH<sub>3</sub>.

15

est une représentation schématique de la formule développée suivante:



20

13. Composés selon l'une des revendications 9 à 12 caractérisés en ce que B est choisi parmi l'adénine, la guanine, la thymine, la cytosine, l'hypoxanthine.

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten. Application No.

PCT/FR 94/01221

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 6 C07H19/10 C07H19/20 C07H21/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 6 C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,3 560 478 (T.C.MYERS) 2 February 1971 ---	
A	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, 1975, LETCHWORTH GB pages 1574 - 1585 D.H.BARTON ET AL. 'A New Method for the Deoxygenation of Secondary Alcohols.' cited in the application --- -/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

2

Date of the actual completion of the international search

23 December 1994

Date of mailing of the international search report

- 2. 01. 95

Name and mailing address of the ISA  
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Scott, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/FR 94/01221

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.34, 1991, WASHINGTON US pages 234 - 239 A.MATSUDA ET AL. 'Nucleosides and Nucleotides. 94. Radical Deoxygenation of tert-alcohols in 1-(2-C-alkylpentofuranosyl)pyrimidines: Synthesis of (2'S)-2'-deoxy-2'-C-methylcytidine, an Antileukemic Nucleoside.' cited in the application ---	
A	TETRAHEDRON LETTERS., vol.23, no.19, 1982, OXFORD GB pages 2019 - 2022 D.H.R.BARTON ET AL. 'Deoxygenation of Tertiary Alcohols.' cited in the application ---	
A	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, 1985, LETCHWORTH GB pages 1588 - 1589 S.C.DOLAN ET AL. 'A New Method for the Deoxygenation of Tertiary and Secondary Alcohols.' cited in the application ---	
A	TETRAHEDRON LETTERS, vol.15, 1978, OXFORD GB pages 1339 - 1342 H.VORBRUGGEN ET AL. 'New Simplified Nucleoside Synthesis.' cited in the application ---	
A	CHEMISCHE BERICHTE, vol.114, 1981, WEINHEIM DE pages 1234 - 1255 H.VORBRÜGGEN ET AL. 'Nucleoside Synthesis with Trimethylsilyl Triflate and Perchlorate as Catalysts.' cited in the application ---	
A	CHEMISCHE BERICHTE, vol.114, 1981, WEINHEIM DE pages 1279 - 1286 H.VORBRÜGGEN ET AL. 'A New Simplified Nucleoside Synthesis.' cited in the application ---	
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/FR 94/01221

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES, vol.1, no.2, 1982 pages 139 - 146</p> <p>C.NAKAYAMA ET AL. 'Synthetic Nucleosides and Nucleotides. XX. Synthesis of various 1-beta-D-xylofuranosyl-5-alkyluracils and Related Nucleosides.'</p> <p>cited in the application</p> <p>---</p>	
A	<p>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol.53, 1988, EASTON US pages 5050 - 5053</p> <p>P.A.M.HERDEWIJN 'Anchimeric Assistance of a 5'-O-carbonyl Function for Inversion of Configuration at the 3'-Carbon Atom of 2'-deoxyadenosine. Synthesis of 3'-Azido-2',3'-dideoxyadenosine and 3'-azido-2',3'-dideoxyinosine.'</p> <p>cited in the application</p> <p>---</p>	
A	<p>JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, SECTION C: ORGANIC CHEMISTRY, vol.40, no.11, 1975, LETCHWORTH GB pages 1659 - 1662</p> <p>R.L.LETSINGER ET AL. 'Use of the Azido Group in the Synthesis of 5'-Terminal Aminodeoxythymidine Oligonucleotides.'</p> <p>cited in the application</p> <p>-----</p>	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

**PCT/FR 94/01221**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
<b>US-A-3560478</b>	<b>02-02-71</b>	<b>NONE</b>	

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Dem. internationale No

PCT/FR 94/01221

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07H19/10 C07H19/20 C07H21/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 C07H

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vistées
A	US,A,3 560 478 (T.C.MYERS) 2 Février 1971 ---	
A	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, 1975, LETCHWORTH GB pages 1574 - 1585 D.H.BARTON ET AL. 'A New Method for the Deoxygenation of Secondary Alcohols.' cité dans la demande ---	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

2

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 Décembre 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

- 2. 01. 95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patendaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scott, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No

PCT/FR 94/01221

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.34, 1991, WASHINGTON US pages 234 - 239 A.MATSUDA ET AL. 'Nucleosides and Nucleotides. 94. Radical Deoxygenation of tert-alcohols in 1-(2-C-alkylpentofuranosyl)pyrimidines: Synthesis of (2'S)-2'-deoxy-2'-C-methylcytidine, an Antileukemic Nucleoside.' cité dans la demande ----	
A	TETRAHEDRON LETTERS., vol.23, no.19, 1982, OXFORD GB pages 2019 - 2022 D.H.R.BARTON ET AL. 'Deoxygenation of Tertiary Alcohols.' cité dans la demande ----	
A	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, 1985, LETCHWORTH GB pages 1588 - 1589 S.C.DOLAN ET AL. 'A New Method for the Deoxygenation of Tertiary and Secondary Alcohols.' cité dans la demande ----	
A	TETRAHEDRON LETTERS, vol.15, 1978, OXFORD GB pages 1339 - 1342 H.VORBRUGGEN ET AL. 'New Simplified Nucleoside Synthesis.' cité dans la demande ----	
A	CHEMISCHE BERICHTE, vol.114, 1981, WEINHEIM DE pages 1234 - 1255 H.VORBRUGGEN ET AL. 'Nucleoside Synthesis with Trimethylsilyl Triflate and Perchlorate as Catalysts.' cité dans la demande ----	
A	CHEMISCHE BERICHTE, vol.114, 1981, WEINHEIM DE pages 1279 - 1286 H.VORBRÜGGEN ET AL. 'A New Simplified Nucleoside Synthesis.' cité dans la demande ----	
		-/-

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 94/01221

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vistées
A	<p>NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES, vol.1, no.2, 1982 pages 139 - 146 C.NAKAYAMA ET AL. 'Synthetic Nucleosides and Nucleotides. XX. Synthesis of various 1-beta-D-xylofuranosyl-5-alkyluracils and Related Nucleosides.' cité dans la demande ---</p>	
A	<p>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol.53, 1988, EASTON US pages 5050 - 5053 P.A.M.HERDEWIJN 'Anchimeric Assistance of a 5'-O-carbonyl Function for Inversion of Configuration at the 3'-Carbon Atom of 2'-deoxyadenosine. Synthesis of 3'-Azido-2',3'-dideoxyadenosine and 3'-azido-2',3'-dideoxyinosine.' cité dans la demande ---</p>	
A	<p>JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, SECTION C: ORGANIC CHEMISTRY, vol.40, no.11, 1975, LETCHWORTH GB pages 1659 - 1662 R.L.LETSINGER ET AL. 'Use of the Azido Group in the Synthesis of 5'-Terminal Aminodeoxythymidine Oligonucleotides.' cité dans la demande -----</p>	

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Doc. Internationale No

**PCT/FR 94/01221**

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-3560478	02-02-71	AUCUN	-----